

## PARTNERSHIP COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

Date of mailing (day/month/year) 03 January 2001 (03.01.01)	To:  Commissioner US Department of Commerce United States Patent and Trademark Office, PCT 2011 South Clark Place Room CP2/5C24 Arlington, VA 22202 ETATS-UNIS D'AMERIQUE in its capacity as elected Office
International application No. PCT/EP00/04431	Applicant's or agent's file reference Le A 33 535
International filing date (day/month/year) 16 May 2000 (16.05.00)	Priority date (day/month/year) 29 May 1999 (29.05.99)
Applicant BISCHOFF, Erwin et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

20 November 2000 (20.11.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Charlotte ENGER  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWEIS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>Le A 33 535</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT / EP 00/ 04431</b>	Internationales Anmeldedatum <i>(Tag/Monat/Jahr)</i> <b>16/05/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum ( <i>Tag/Monat/Jahr</i> ) <b>29/05/1999</b>
Anmelder		
<b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
  - Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
  - in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
  - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
  - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
  - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

**6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —**

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- keine der Abb.
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung besser kennzeichnet.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 00/04431

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7	C07D235/12	C07D235/14	C07D235/30	C07D401/12	C07D471/04
	A61K31/4184	A61K31/4439	A61K31/4745	A61K31/496	A61K31/5377
	A61P9/00	C07D235/24	C07D213/56	C07C237/20	

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 611 767 A (BAYER AG) 24. August 1994 (1994-08-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,16-20
X	Anspruch 6, Verbindung Va, in Zusammenhang mit Anspruch 4, Bedeutung von R8, R9 und R10	14,15
A	EP 0 725 064 A (BAYER AG) 7. August 1996 (1996-08-07) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,16-20
A	EP 0 582 164 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9. Februar 1994 (1994-02-09) das ganze Dokument	1,16-20
	---	-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,  
     aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,  
     eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Oktober 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24. 11. 2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allard, M

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 00/04431

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 11060 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 27. März 1997 (1997-03-27) Seiten 138, 139, "Reference production example" 3 -----	14
A	JACOBSEN P ET AL: "Syntheses of some aminopiperidinecarboxylic acids related to nipecotic acid" ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, SECTION B, Bd. 35, Nr. 4, 1981, Seiten 289-294, XP002151653 Seite 291, Verbindung 16 -----	15

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-13, 16-20

Phenylcyclohexancarbonsäureamide, ihre Herstellung und Verwendung, sowie Zwischenprodukte mit Phenylcyclohexancarbonsäure-Struktur.

2. Ansprüche: 14, 15

Edukte mit Glycinamid-Struktur

## **INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/04431

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
  2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
  
  3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II** Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

Aufgrund des Ergebnisses der vorläufigen Überprüfung gemäss Regel 40.2(e) PCT sind keine zusätzlichen Gebühren zu erstatten.

- Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  - Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  - Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_.
  - Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_.

## **Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die der gleichen Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

EP 00/04431

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 611767	A	24-08-1994	DE 4304455 A AT 196141 T AU 672262 B AU 5480794 A CA 2115536 A CN 1108257 A, B CZ 9400329 A DE 59409509 D FI 940659 A IL 108625 A JP 6293741 A NO 940506 A NZ 250864 A PL 302213 A RU 2119480 C SK 15294 A US 5395840 A ZA 9400984 A	18-08-1994 15-09-2000 26-09-1996 18-08-1994 16-08-1994 13-09-1995 17-08-1994 12-10-2000 16-08-1994 30-09-1997 21-10-1994 16-08-1994 28-03-1995 22-08-1994 27-09-1998 07-12-1994 07-03-1995 24-08-1994
EP 725064	A	07-08-1996	DE 19503160 A AU 710235 B AU 4224096 A BG 100326 A CA 2168317 A CN 1137380 A CZ 9600291 A FI 960425 A HR 960017 A HU 9600227 A JP 8253453 A NO 960414 A NZ 280905 A PL 312546 A SG 42329 A SK 13796 A US 5935983 A ZA 9600725 A	08-08-1996 16-09-1999 08-08-1996 30-08-1996 02-08-1996 11-12-1996 14-08-1996 02-08-1996 31-12-1997 30-12-1996 01-10-1996 02-08-1996 20-12-1996 05-08-1996 15-08-1997 01-10-1996 10-08-1999 20-08-1996
EP 582164	A	09-02-1994	AT 174913 T AU 4423293 A CA 2101311 A CN 1085216 A DE 69322707 D DE 69322707 T DK 582164 T ES 2125285 T FI 933398 A GR 3029778 T HU 67460 A JP 6157472 A MX 9304547 A NO 932694 A PL 299888 A US 5382584 A ZA 9305153 A	15-01-1999 03-02-1994 01-02-1994 13-04-1994 04-02-1999 19-08-1999 23-08-1999 01-03-1999 01-02-1994 30-06-1999 28-04-1995 03-06-1994 28-02-1994 01-02-1994 18-04-1994 17-01-1995 01-02-1994
WO 9711060	A	27-03-1997	AU 6999996 A BR 9610486 A	09-04-1997 11-05-1999

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zum gleichen Patentangebot gehören

Internationales Aktenzeichen

EP 00/04431

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9711060 A		CN 1202159 A	16-12-1998
		CZ 9800653 A	15-07-1998
		EP 0859765 A	26-08-1998
		JP 10029984 A	03-02-1998
		PL 325632 A	03-08-1998
		SK 34398 A	04-11-1998
		US 6015774 A	18-01-2000

Translation

PATENT COOPERATION TREATY  
PCT  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference  Le A 33 535	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No.  PCT/EP00/04431	International filing date (day/month/year)  16 May 2000 (16.05.00)	Priority date (day/month/year)  29 May 1999 (29.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC  C07D 235/00		
Applicant  BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand  20 November 2000 (20.11.00)	Date of completion of this report  07 September 2001 (07.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP00/04431

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- the international application as originally filed.
- the description, pages 1-79, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- the claims, Nos. 1-20, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages \_\_\_\_\_  
 the claims, Nos. \_\_\_\_\_  
 the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/04431

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	7, 11, 14, 15	YES
	Claims	1-6, 8-10, 12, 13, 16-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

**1. Novelty**

Reference is made to the following international search report citations:

- D1: EP-A-0 611 767 (BAYER AG) 24 August 1994 (1994-08-24), mentioned in the application.
- D2: EP-A-0 725 064 (BAYER AG) 7 August 1996 (1996-08-07), mentioned in the application.
- D3: EP-A-0 582 164 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9 February 1994 (1994-02-09)
- D4: WO-A-97/11060 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 27 March 1997 (1997-03-27)
- D5: JACOBSEN P ET AL.: 'Synthesis of Some Aminopiperidinecarboxylic Acids Related to Nipecotic Acid' ACTA CHEMICA SCANDINAVIA, SECTION B, vol. 35, No. 4, 1981, pages 289-294, XP002151653

The subject matter of the present application meets the requirements of PCT Article 33(2) for the following reasons:

The substituted phenylcyclohexane carboxylic acid amide derivatives of Formula (I) of the present Claim 1 are defined by the substituents R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup> and the variables A,D,E,G. The groups that fall under definition R<sup>2</sup> are necessarily replaced by the hydroxyl and/or -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> groups. This is the differentiating feature

to D1 and D2.

Thus Claims 1-6, 8-10 and 16-20 are novel with respect to the cited prior art.

The individual compounds of Claims 7, 14 and 15 are novel since none of the claimed compounds has been disclosed in the cited prior art. Claims 12 and 13 are novel based on the nitrogen substituents in position 2 of the benzimidazole unit.

Claim 11 is novel with respect to D1 and D2 based on the variable Y.

The compounds in D3 (see Claims, p. 30 ff) differ at least by the central piperazine unit.

D4 and D5 disclose the respective racemic compounds of Claims 14 and 15 (see D4, pp. 138, 139, reference example 3; D5, compound 16, p. 291).

Thus the present Claims are novel.

## 2. Inventive Step

The subject matter of the novel part of Claims 1-6, 8-10, 12, 13 and 16-20 does not meet the requirements of PCT Article 33(3) for the following reasons:

The problem addressed by the present application can be seen as that of making available novel compounds that are effective as adenosine uptake inhibitors and which have at the same time an improved level of water solubility (see description, page 1; page 35). The closest prior art is represented by D3, which discloses compounds with the same pharmaceutical activity (see also point 3). As mentioned previously, the compounds in D3 differ at least by the central piperazine unit. Since the aforementioned compounds are structurally relatively distant from those of the present application, the present solution does not appear to be obvious to a person skilled in the art.

In order to satisfy the requirements of PCT Article 33(3), however, it must be believable that the scope of the claims is justified. The expression "heterocycle," used as it is in the claims without any structural details, does not satisfy this requirement (see description, page 8, lines 9-22).

Thus the subject matter of Claims 1-6, 8-10, 12, 13 and 16-20 is not inventive.

Since the above mentioned objection is not valid for the compounds claimed in Claims 7 and 11, the subject matter of the aforementioned claims is considered to be inventive.

The subject matter of Claims 14 and 15 meets the requirements of PCT Article 33(3) since the compounds claimed therein provide a structural contribution to the compounds of Formula (I).

### **3. Industrial Applicability**

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 17-20 in their present form. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.  
PCT/EP 00/04431

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Document D3, which represents the closest prior art, was not cited in the description  
(PCT Rule 5).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 00/04431

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The term “prodrug,” which was used in Claim 1 without the corresponding structural details, does not satisfy the requirements of PCT Article 6, since a person skilled in the art would not be able to determine without unreasonable effort which structures are included under the aforementioned prodrug (see description, page 6, lines 8-19) (PCT Article 6).

Claim 7 does not include a back-reference to Claim 1. Back-references in the claims such as “the definition given before” are not clear (PCT Rule 6).

**VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT T16**

REC'D 11 SEP 2001
WIPO PCT

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  Le A 33 535	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen  PCT/EP00/04431	Internationales Anmeldedatum ( <i>Tag/Monat/Jahr</i> )  16/05/2000	Prioritätsdatum ( <i>Tag/Monat/Jahr</i> )  29/05/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  C07D235/00		
Anmelder  BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorität</li> <li>III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li> <li>VII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li> </ul>

Datum der Einreichung des Antrags  20/11/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  07.09.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Stix-Malaun, E Tel. Nr. +49 89 2399 8057



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04431

## I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-79                    ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-20                    ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
  - die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
  - die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
    - in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
    - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
    - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
    - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
    - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
    - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung,                    Seiten:
- Ansprüche,                        Nr.:
- Zeichnungen,                      Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/04431

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-20
	Nein: Ansprüche	
Erforderliche Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	7,11,14,15
	Nein: Ansprüche	1-6,8-10,12,13,16-20
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-20
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

**VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:  
**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
**siehe Beiblatt**

**V BEGRÜNDETE FESTSTELLUNG**

**2. Neuheit**

Es wird auf folgende Dokumente, die im internationalen Recherchebericht aufgeführt sind, verwiesen:

- D1: EP-A-0 611 767 (BAYER AG) 24. August 1994 (1994-08-24) in der Anmeldung erwähnt
- D2: EP-A-0 725 064 (BAYER AG) 7. August 1996 (1996-08-07) in der Anmeldung erwähnt
- D3: EP-A-0 582 164 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9. Februar 1994 (1994-02-09)
- D4: WO 97 11060 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 27. März 1997 (1997-03-27)
- D5: JACOBSEN P ET AL: 'Syntheses of some aminopiperidinecarboxylic acids related to nipecotic acid' ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, SECTION B, Bd. 35, Nr. 4, 1981, Seiten 289-294, XP002151653

Der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT aus folgenden Gründen:

Die substituierten Phenylcyclohexancarbonsäureamid-Derivate der Formel (I) des vorliegenden Anspruchs 1 werden durch die Substituenten R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup> und die Variablen A,D,E,G definiert. Die unter die Definition R2 fallenden Reste sind obligatorisch durch die Reste Hydroxyl und/oder -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> substituiert. Dies ist das Unterscheidungsmerkmal zu D1 und D2.

Daher sind die Ansprüche 1-6,8-10,16-20 gegenüber dem zitierten Stand der Technik neu.

Die Einzelverbindungen der Ansprüche 7,14,15 sind neu, da keine der beanspruchten Verbindungen im zitierten Stand der Technik offenbart ist. Ansprüche 12,13 sind aufgrund des Stickstoff-Substituenten in Position 2 der Benzimidazol-Einheit neu. Anspruch 11 ist aufgrund der Variable Y neu gegenüber D1 und D2.

Die Verbindungen aus D3 (siehe Ansprüche S. 30 ff) unterscheiden sich mindestens durch die zentrale Piperazineinheit.

D4 und D5 offenbaren die jeweiligen Racemate der Verbindungen aus Ansprüchen 14 und 15 (siehe D4, S.138,139, Referenzbeispiel 3, D5, Verbindung 16, S.291).

Daher sind vorliegende Ansprüche neu.

### **3. Erfinderische Tätigkeit**

Der Gegenstand des neuen Teils der Ansprüche 1-6,8-10,12,13,16-20 erfüllt nicht die Erfordernisse der Anforderungen des Artikels 33(3) aus folgenden Gründen:

Das Problem der vorliegenden Anmeldung wird in der Bereitstellung neuer Verbindungen gesehen, die als Adenosinaufnahme-Inhibitoren wirksam sind und gleichzeitig eine verbesserte Wasserlöslichkeit aufweisen (siehe Beschreibung S. 1, S.35). Der nächste Stand der Technik wird durch D3, das Verbindungen mit der gleichen pharmazeutischen Aktivität offenbart, repräsentiert (siehe auch Punkt IV). Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich die Verbindungen aus D3 mindestens durch die zentrale Piperazin-Einheit. Da besagte Verbindungen daher von vorliegenden strukturell relativ weit entfernt sind, scheint dem Fachmann die vorliegende Lösung nicht naheliegend zu sein.

Um den Anforderungen des Artikels 33(3) zu genügen, muß es jedoch glaubwürdig sein, dass die Breite der Ansprüche gerechtfertigt ist. Der Ausdruck "Heterocyclus" ohne jegliche Strukturangaben wie er in den Ansprüchen verwendet wird, genügt dieser Anforderung nicht (siehe Beschreibung S. 8, Z.9-22).

Daher ist der Gegenstand der Ansprüche 1-6,8-10,12,13,16-20 nicht erfinderisch.

Da für die in Anspruch 7 und 11 beanspruchten Verbindungen oben genannter Einwand keine Gültigkeit hat wird der Gegenstand besagten Anspruchs als

erfinderisch angesehen.

Der Gegenstand der Ansprüche 14 und 15 erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT, da die dort beanspruchten Verbindungen einen strukturellen Beitrag zu den Verbindungen der Formel (I) liefern.

#### **4. Gewerbliche Anwendbarkeit**

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 17-20 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

#### **VII BESTIMMTE MÄNGEL**

Dokument D3, das den nächsten Stand der Technik darstellt, wurde nicht in der Beschreibung zitiert (Regel 5 PCT).

#### **VIII BESTIMMTE BEMERKUNGEN**

Der in Anspruch 1 verwendete Begriff "Prodrug" ohne die entsprechenden Strukturangaben genügt nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, da der Fachmann nicht in der Lage ist, ohne unzumutbaren Aufwand festzustellen, welche Strukturen unter besagte Prodrugs fallen (siehe Beschreibung S. 6, Z.8-19)(Artikel 6 PCT).

Anspruch 7 enthält keinen einen Rückbezug auf Anspruch 1. Rückbezüge in den Ansprüchen wie "die zuvor angegebene Bedeutung" sind nicht eindeutig (Regel 6 PCT).

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

**WO 00/73274 A2**

NOT. SK

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 235/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04431

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. Mai 2000 (16.05.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 24 819.2 29. Mai 1999 (29.05.1999) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestrasse 73, D-42115 Wuppertal (DE). LENSKY, Stephan [US/DE]; Dornröschenweg 10, D-51515 Kürten (DE). MÜLLER, Stephan-Nicholas [DE/DE]; Rhönstrasse 19, D-42349 Wuppertal (DE). PAULSEN, Holger [DE/DE]; Pahlkestrasse 5, D-42115

Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaskeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE). KRAHN, Thomas [DE/DE]; Wienerstrasse 29, D-58135 Hagen (DE). SCHUHMACHER, Joachim [DE/DE]; Fiederstrasse 5, D-42109 Wuppertal (DE). JÄNICHEN, Jan [DE/DE]; Am Sooren 13, D-22149 Hamburg (DE). THIELEMANN, Wolfgang [DE/DE]; Gartenstrasse 12, D-42107 Wuppertal (DE). STEINHAGEN, Henning [DE/DE]; Egenstrasse 64, D-42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

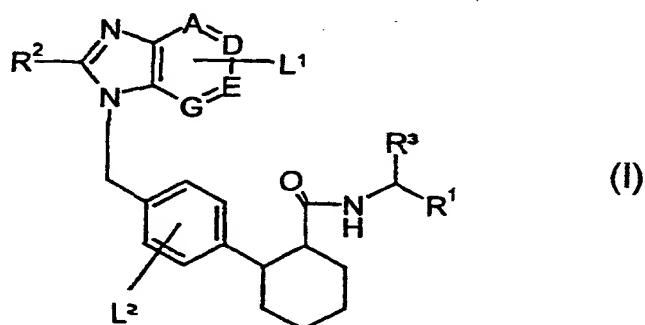
(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED PHENYLCYCLOHEXANE CARBOXYLIC ACID AMIDES AND THEIR USE AS ADENOSINE UPTAKE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PHENYLCYCLOHEXANCARBONSÄUREAMIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSINAUFNAHME-INHIBTOREN



(57) Abstract: The invention relates to substituted phenylcyclohexane carboxylic acid amides of the formula (I), to methods for producing said amides and to their use in medicaments, especially for treating cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide der Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen.

**WO 00/73274 A2**



(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

*Zur Erklärung der Zweiibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

Substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide und ihre Verwendung als Adenosinaufnahme-Inhibitoren

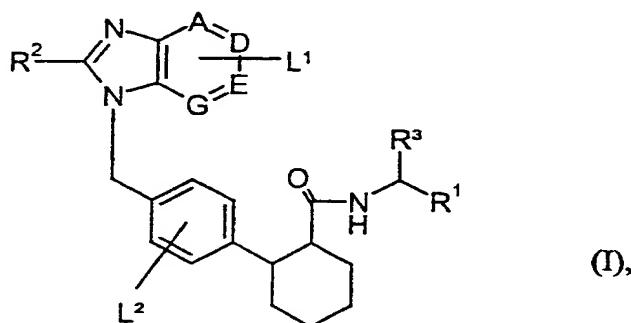
- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Phenylcyclohexancarbonsäureamide, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen, z.B. zur akuten und chronischen Behandlung von ischämischen Erkrankungen.
- 10 Adenosin ist ein endogener Effektor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoffversorgung wie z.B. bei Ischämie. Adenosin ist ein stark wirksamer Vasodilatator. Es verstärkt das ischämische „preconditioning“ (R. Strasser, A. Vogt, W. Scharper, Z. Kardiologie 85, 1996, 79-89) und es kann das Wachstum von Kollateralgefäßen fördern. Es wird unter hypoxischen Bedingungen z.B. bei kardialen oder peripheren Verschlusskrankheiten freigesetzt (W. Makarewicz „Purine and Pyrimidine Metabolism in Man“, Plenum Press New York, 11, 1998, 351-357). Daher schützt Adenosin vor den Folgen Ischaemie bedingter Erkrankungen, z.B. indem es die koronare oder periphere Durchblutung durch Vasodilatation steigert, die Thrombozytenaggregation inhibiert und die Angiogenese stimuliert. Der Vorteil der Adenosinaufnahme-Hemmer gegenüber systemisch verabreichtem Adenosin liegt in der Ischämieselektivität. Systemisch verabreichtes Adenosin führt zu einer starken allgemeinen aber häufig unerwünschten Blutdrucksenkung. Der Adenosinaufnahmehemmer verstärkt die Wirkung des lokal durch die Ischämie entstandenen Adenosins und dilatiert daher nur die Gefäße in den ischämischen Bereichen. Auch hier verstärken Adenosinaufnahme-Hemmer die Wirkungen von Adenosin und können durch orale oder intravenöse Applikation zur Vorbeugung und Therapie von ischämischen Erkrankungen, z.B. von koronaren Herzkrankheiten, von stabiler und instabiler Angina pectoris, von peripheren und arteriellen Verschlusskrankheiten, von thrombotischem Gefäßverschluss, Myocard-Infarkt und Reperfusionschäden eingesetzt werden. Außerdem sind sie
- 15
- 20
- 25
- 30

durch ihr Potential, die Angiogenese zu verstärken, besonders für eine dauerhafte Therapie aller Verschlusskrankheiten geeignet.

Adenosinaufnahme-Hemmer können auch zur Potenzierung der Wirkung von Nukleobase-, Nukleosid- oder Nukleotid-Antimetaboliten in der chemotherapeutischen Behandlung von Krebs und in der antiviralen (z.B. HIV) Chemotherapie eingesetzt werden.

Aus EP-A-0 611 767 und EP-A-725 064 sind Phenylcyclohexylcarbonsäureamide bekannt, die zur Behandlung von Atherosklerose bzw. Restenose eingesetzt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I).



15

in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und für CH-Gruppen oder Stickstoffatome stehen,

20

$L^1$  und  $L^2$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxycarbonyl stehen,

25

5      R<sup>1</sup>    für die CH<sub>2</sub>-OH-Gruppe steht, oder  
              für einen Rest der Formel CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht,

worin

5

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl  
bedeuten,

10     R<sup>2</sup>    für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht,  
              für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist,  
              für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 4- bis 8-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder  
15     für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

20     wobei (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 4- bis 8-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 4- bis 8-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sind,

worin

30

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

5 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

10 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR<sup>10</sup> enthalten kann,

15

worin R<sup>10</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

und

20

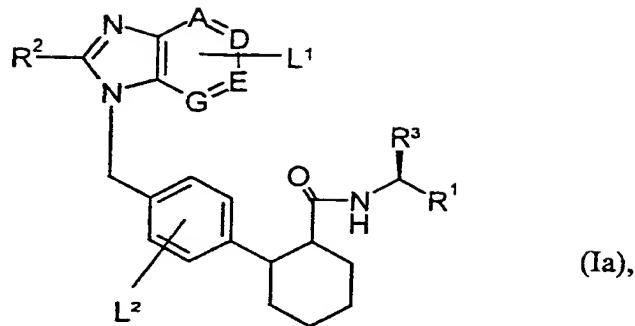
R<sup>3</sup> für einen Phenyl-, Naphthyl-, Pyrimidinyl-, Pyridyl-, Furyl- oder Thienyrling steht, wobei die Ringe gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

25

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze, Hydrate und gegebenenfalls deren Prodrugs.

30

Hierunter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit der Stereochemie gemäß der folgenden allgemeinen Formel (Ia)



wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $L^1$  und  $L^2$  und die Reste A, D, E und G die zuvor angegebene Bedeutung haben.

5

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

10

15

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

25

Als "Hydrate" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvorvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbeson-

dere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate.

5 Gleichermaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als „Prodrugs“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder 10 inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Beispiele für solche „Prodrugs“ sind z.B. für den Fall, dass der obige Rest R<sup>2</sup> für 15 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl oder einen 4- bis 8-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, die mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen substituiert sind, Verbindungen, die metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise diese Hydroxylgruppe(n) generieren können, z.B. Ester, insbesondere Aminosäureester (z.B. Glycinester, β-Alaninester, N-Aminoethylglycinester etc.), Phosphate, Acetale, Halbacetale, Glucuronate, etc.

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl etc. stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 bzw. 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

25 Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl etc., das durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, und das durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert ist, steht beispielsweise für 1,3-Dihydroxy-prop-2-oxy-methyl, 2-Hydroxy-ethoxy-methyl, 2-Hydroxy-prop-1-oxy-

methyl, 3-Hydroxy-prop-1-oxy-methyl, Morpholin-4-yl-methyl, Piperidin-1-yl-methyl, 2-Amino-ethyl, 2-Dimethylamino-ethyl, oder Diethylamino-methyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl etc., das durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist, und das gegebenenfalls durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert ist, steht beispielsweise für N-(2-Hydroxy-ethyl)-aminomethyl, N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-aminomethyl oder N, N-Bis-(2-Hydroxy-ethyl)-aminomethyl.

Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Hydroxymethyl, 2-Hydroxy-ethyl, 2-Hydroxy-prop-1-yl, 3-Hydroxy-prop-1-yl, 3-Hydroxy-prop-2-yl, 2-Hydroxy-but-1-yl, 5-Hydroxy-pent-1-yl, und 6-Hydroxy-hex-1-yl. Bevorzugt ist 2-Hydroxy-ethyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alcoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alcoxycarbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alcoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alcoxycarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

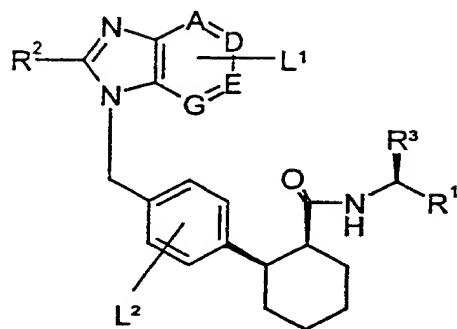
(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl etc. stehen im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

5       Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

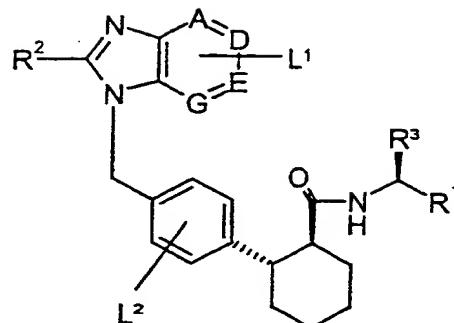
10      Ein über ein Stickstoffatom gebundener, 4- bis 8-gliedriger (bevorzugt 5- bis 7-gliedriger) gesättigter Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morphin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, oder 1H-Hexahydroazepin-1-yl

15      Ein 4- bis 8-gliedriger (bevorzugt 5- bis 7-gliedriger), gesättigter Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Pyrrolidin-2-yl, 1-Methyl- pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrazolidin-1-yl, Piperidin-2-yl, 1-Isopropyl- piperidin-3-yl, Morphin-2-yl, 4-Cyclohexyl-piperazin-1-yl, Thiomorpholin-3-yl, 1-Ethyl-1H-hexahydroazepin-3-yl, oder 4-Methyl-1H-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl. Dieser Heterocyclus kann über ein Ringkohlenstoff- oder ein Ringstickstoffatom an den Imidazolring gebunden sein.

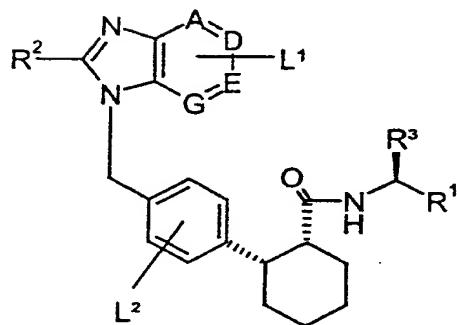
20      Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in acht verschiedenen Konfigurationen vorliegen, wobei die folgenden vier unterschiedlichen Konfigurationen (A) bis (D) bevorzugt sind:



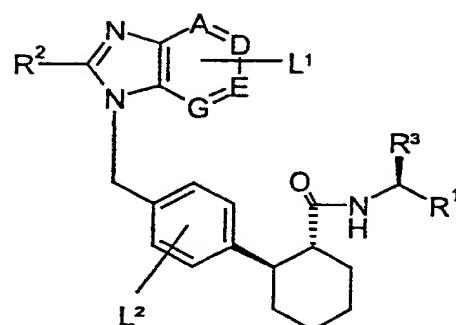
(A)



(B)



(C)



(D)

Ganz besonders bevorzugt ist die Konfiguration (D).

- 5 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zuvor angegebene Bedeutung haben und die übrigen Reste wie zuvor definiert sind.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10

wobei

A, D, E und G jeweils für die CH-Gruppe stehen,

oder einer der Reste A, D, E und G ein Stickstoffatom bedeutet und die anderen jeweils für die CH-Gruppe stehen,

5        L<sup>1</sup> und L<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

10      R<sup>1</sup>     für die -CH<sub>2</sub>-OH-Gruppe steht, oder  
              für einen Rest der Formel -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht,

worin

15      R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten,

20      R<sup>2</sup>     für (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht,  
              für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist,  
              für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder  
              für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,  
25

30      wobei (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 5- bis 7-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist,

und gegebenenfalls der 5- bis 7-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, durch eine Hydroxyl-Gruppe und/oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sind,

5

worin

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

10

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

15

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR<sup>10</sup> enthalten kann,

20

worin

R<sup>10</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl bedeutet,

25

und

R<sup>3</sup> für einen Phenyl-, Pyridyl- oder Thienyrling steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist,

30

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze, Hydrate und gegebenenfalls deren Prodrugs.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5 wobei

A, D und E jeweils für die CH-Gruppe stehen,

G für ein Stickstoffatom oder für die CH-Gruppe steht,

10 L<sup>1</sup> und L<sup>2</sup> für Wasserstoff stehen,

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht,

15 worin

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeuten,

20 R<sup>2</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, oder  
für einen 4-R<sup>7</sup>-Piperazin-1-ylrest steht

25 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, durch eine Hydroxyl-Gruppe oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl bedeutet,

30

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl bedeuten,

oder

5

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinrest bilden,

und

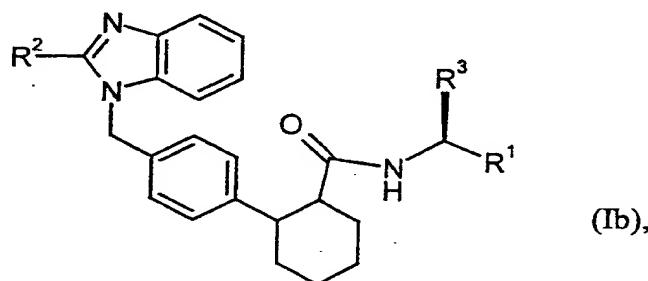
10

$R^3$  für einen Phenyl- oder Pyridylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor substituiert sein kann,

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze, Hydrate und gegebenenfalls deren Prodrugs.

15

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel (Ib)



20

in der

$R^1$  für eine Gruppe  $-C(O)-NH_2$  steht,

25

$R^2$  für ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl steht, das am endständigen C-Atom durch eine Hydroxylgruppe substituiert ist,

- 14 -

R<sup>3</sup> für einen Phenylring steht, der gegebenenfalls in der para-Position durch Fluor substituiert ist,

oder

5

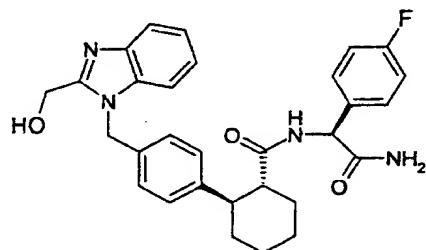
für einen Pyridylrest steht,

und deren Diastereomere sowie deren jeweilige Salze, Hydrate und gegebenenfalls deren Prodrugs.

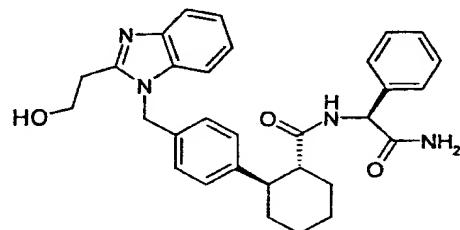
10

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit den folgenden Strukturen:

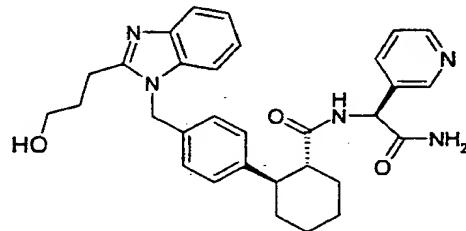
(S)-N-{{(1R,2R)-2-{4-{{[2-(Hydroxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-(4-fluorophenyl)glycinamid:



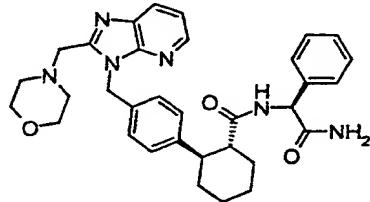
(S)-N-{{(1R,2R)-2-{4-{{[2-(2-Hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-phenylglycinamid:



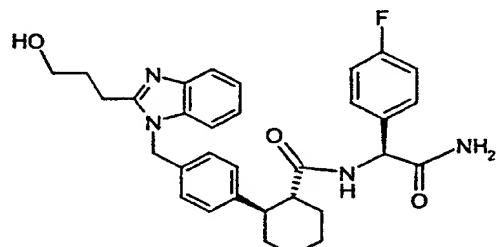
(S)-N-{{(1R,2R)-2-{4-{{[2-(3-Hydroxypropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-(3-pyridyl)glycinamid:



(S)-N-{{(1R,2R)-{4-{{2-[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1H-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



(S)-N-{{(1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(3-Hydroxypropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-(4-fluorophenyl)glycinamid:

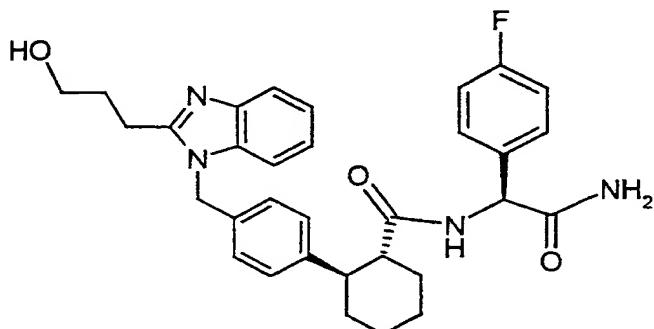


und ihre Salze, Hydrate und gegebenenfalls ihre Prodrugs.

5

Hierunter ganz besonders bevorzugt ist das (S)-N-{{(1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(3-Hydroxypropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-(4-fluorophenyl)glycinamid:

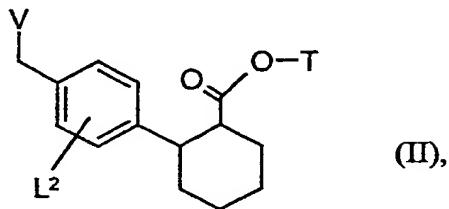
10



und seine Salze, Hydrate und gegebenenfalls seine Prodrugs.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, bei dem man

5 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

10  $\text{L}^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

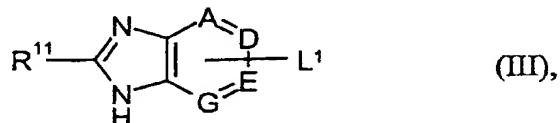
T für ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-Alkyl, vorzugsweise für Methyl oder tert.Butyl steht,

und

15 V für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom steht,

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20



in welcher

A, D, E, G und  $\text{L}^1$  die oben angegebene Bedeutung haben

25

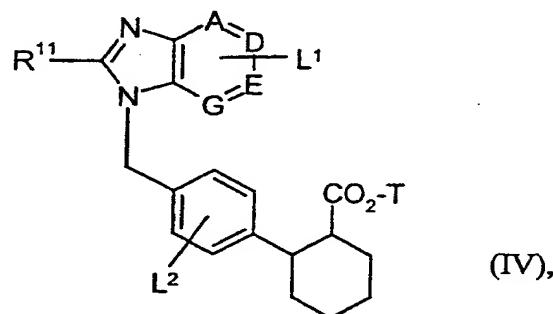
und

- 18 -

$R^{11}$  die oben aufgeführte Bedeutung von  $R^2$  hat, wobei Amino- und Hydroxyfunktionen gegebenenfalls durch geeignete Amino- bzw. Hydroxyschutzgruppen blockiert sind,

5

in inerten Lösemitteln, in Abhängigkeit der Definition von  $R^{11}$  gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



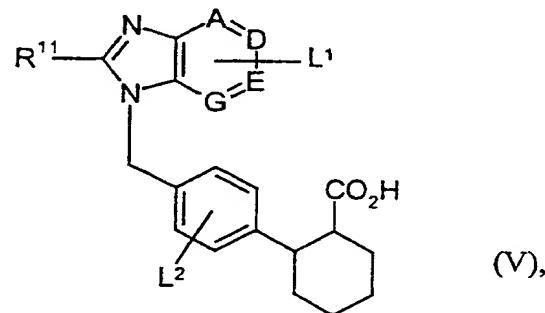
10 in welcher

$R^{11}$ , A, D, E, G,  $L^1$ ,  $L^2$ , und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15

in einem nächsten Schritt mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (V)



20 in welcher

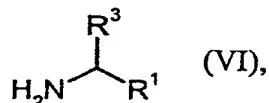
R<sup>11</sup>, A, D, E, G, L<sup>1</sup> und L<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

5

diese gegebenenfalls aktiviert, insbesondere durch Überführung in ein entsprechendes Carbonsäurederivat wie Carbonsäurehalogenid, Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäureester,

10 und abschließend nach bekannten Methoden mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) oder deren Salzen



in welcher

15 R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln umsetzt

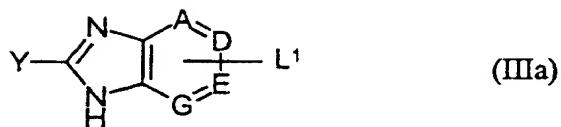
20 und gegebenenfalls im Fall, dass R<sup>11</sup> eine der oben aufgeführten Schutzgruppen trägt, diese entweder bei der Hydrolyse zu den Säuren (IV) -> (V) oder nach Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) nach üblichen Methoden abspaltet,

oder

25

[B] im Fall, dass R<sup>2</sup> für einen direkt über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen, gesättigten Heterocyclus steht,

30 zunächst die oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)

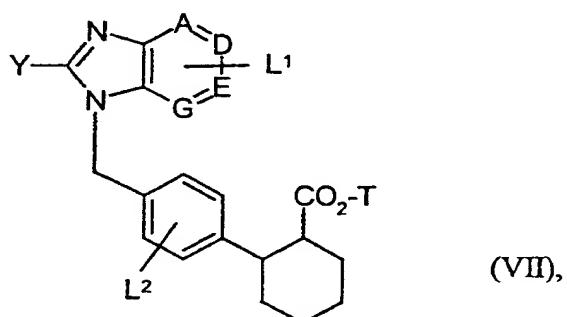


in welcher

5      A, D, E, G und L<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben

und

Y      für Halogen oder Mesylat , vorzugsweise für Chlor, Brom oder Mesylat steht,  
10  
in inerten Lösemitteln in die entsprechenden Verbindungen der Formel (VII)



in welcher

15

Y, A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> und T die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

- 21 -

in einem nächsten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

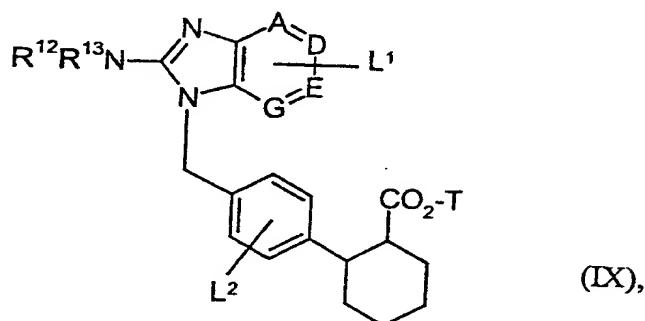
$\text{HNR}^{12}\text{R}^{13}$  (VIII),  
in welcher

5

$\text{R}^{12}$  und  $\text{R}^{13}$  zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus gemäß der Definition von  $\text{R}^2$  bilden,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

10



in welcher

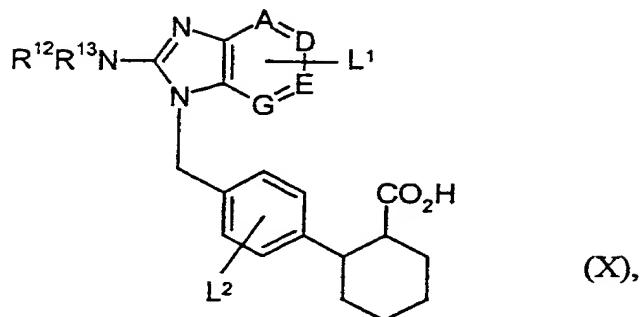
A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und T die oben angegebene Bedeutung haben,

15

umsetzt,

in den nächsten Schritten, wie unter [A] beschrieben, durch Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (X)

20



in welcher

A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

5

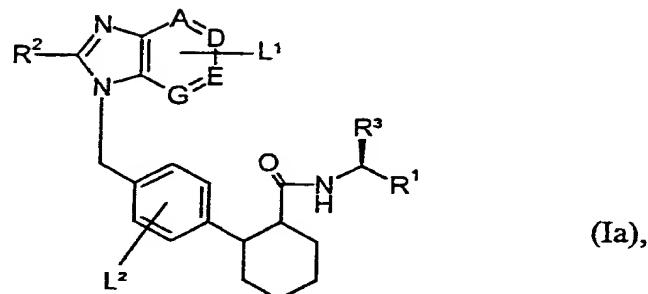
überführt,

und abschließend nach bekannten Methoden, wie sie für die Herstellung von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen üblich sind (z.B. nach gegebenenfalls durchgeführter Aktivierung, insbesondere durch Überführung in ein entsprechendes aktiviertes Carbonsäurederivat wie Carbonsäurehalogenid, Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäureester), mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umsetzt.

15 Die gemäß der Verfahrensvariante [A] oder [B] erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können gegebenenfalls anschließend durch Umsetzung z.B. mit einer Säure in die entsprechenden Salze überführt werden.

20 Die Herstellung der Verbindungen der entsprechenden diastereomeren und enantiomeren Formen erfolgt entsprechend, und zwar entweder unter Verwendung enantiomeren- oder diastereomerenreiner Ausgangsstoffe oder aber durch nachträgliche Trennung der gebildeten Racemate mit üblichen Methoden (z.B. Racematspaltung, Chromatographie an chiralen Säulen etc.).

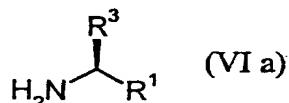
So können beispielsweise die Verbindungen der bevorzugten Konfiguration der allgemeinen Formel (Ia)



wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $L^1$  und  $L^2$  und die Reste A, D, E und G die zuvor angegebene Bedeutung haben,

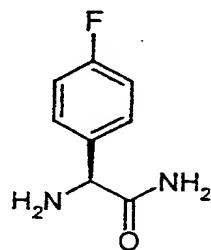
hergestellt werden, indem anstelle der racemischen Verbindung der allgemeinen Formel (VI) die enantiomerenreine Verbindung der allgemeinen Formel (VI a)

10



oder deren Salze eingesetzt werden.

Eine ganz besonders bevorzugte Verbindung der allgemeinen Formel (VI a) ist das  
15 (*S*)-(4-Fluorphenyl)glycinamid

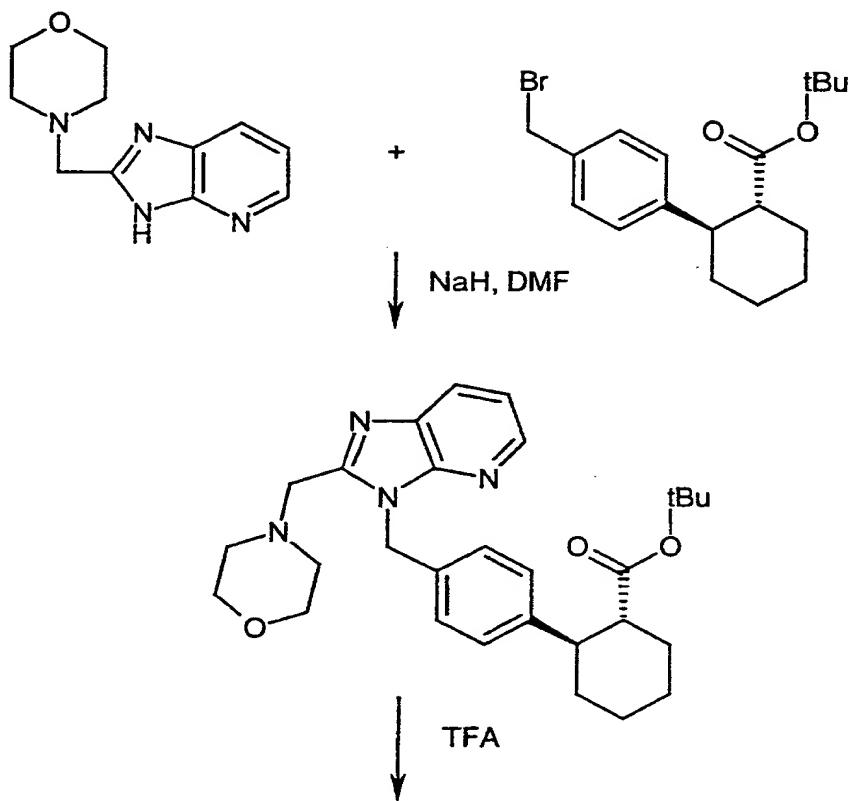


und dessen Salze (z.B. das Hydrochlorid).

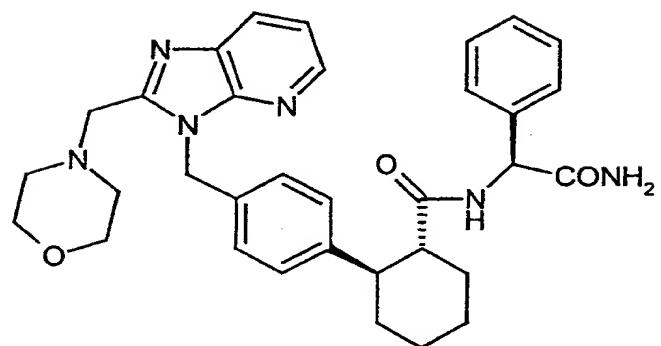
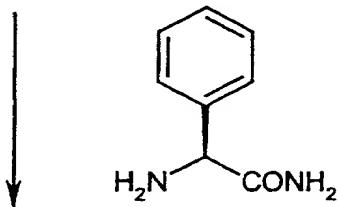
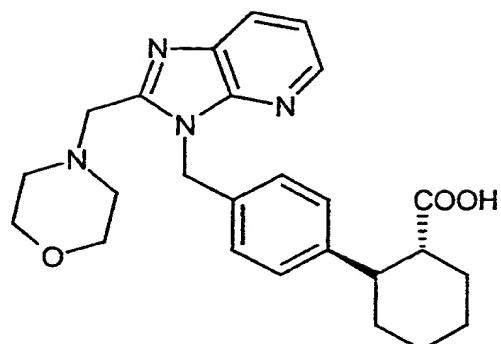
Eine ebenso ganz besonders bevorzugte Verbindung der allgemeinen Formel (VI a)  
20 ist das (*S*)-(3-Pyridyl)glycinamid und seine Salze.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

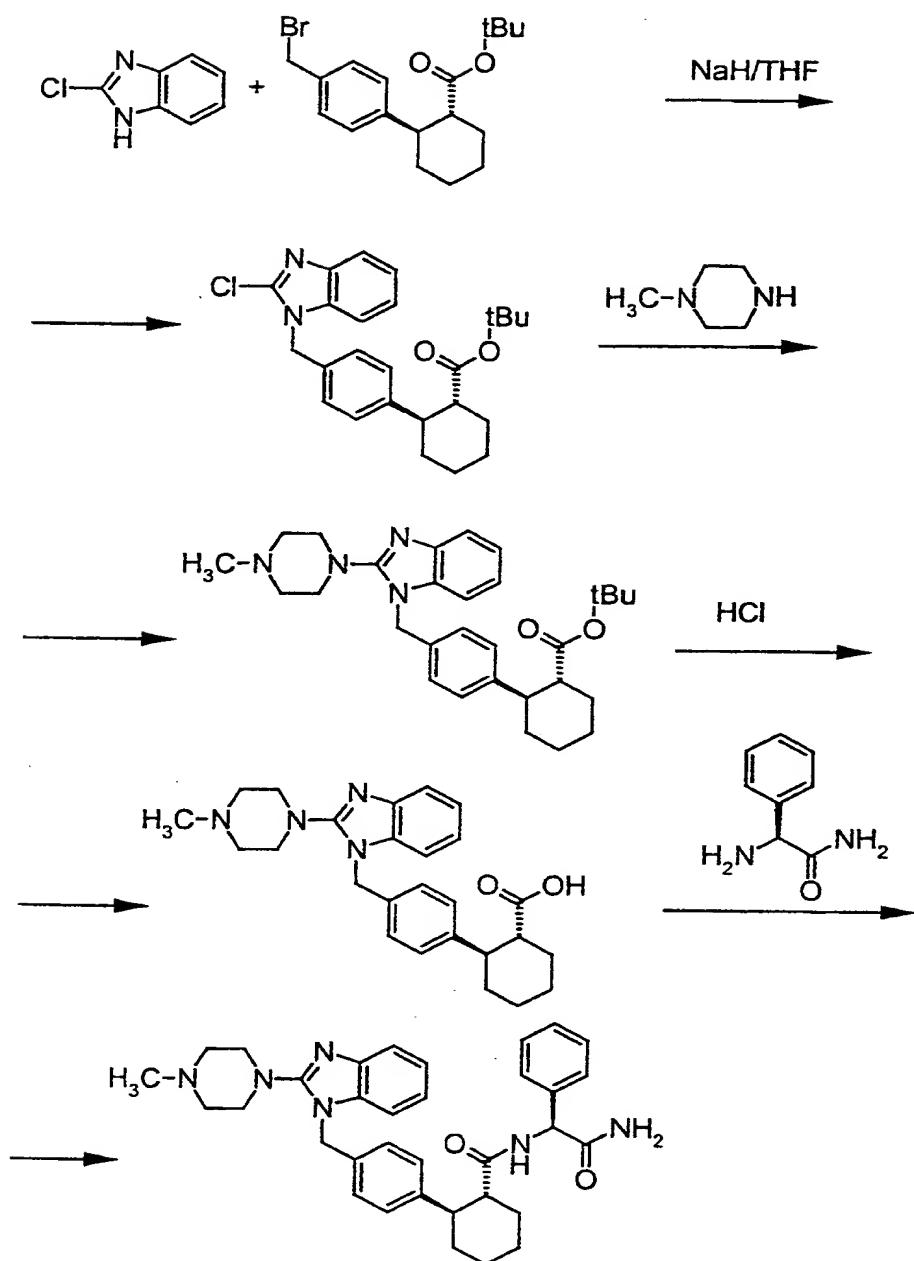
[A]



- 25 -



[B]



Geeignete Aminoschutzgruppen im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

- Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl,  
5 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxy-  
benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-  
4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxy-  
carbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl,  
10 Allyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-  
Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl,  
Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-  
butoxycarbonyl, Menthoxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, 4-Nitrophenoxy carbonyl,  
15 Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl,  
2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl,  
4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen,  
4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl oder 4-Nitrophenyl. Eine bevorzugte Schutzgruppe  
für primäre Amine ist Phthalimid. Bevorzugte Schutzgruppen für sekundäre Amine  
sind Benzyloxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.
- 20 Die Abspaltung der Aminoschutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man beispielsweise unter hydrogenolytischen, sauren oder basischen Bedingungen, bevorzugt mit Säuren, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure in inerten Lösemitteln wie Ether, Dioxan und Methylenechlorid arbeitet.
- 25 Eine geeignete Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert.-Butyl-dimethylsilyl, tert.-Butyldiphenylsilyl, Dimethylhexylsilyl, Trimethylsilylethoxycarbonyl, Benzyl, Triphenylmethyl(Trityl), Mono-methoxytrityl (MMTr), Dimethoxytrityl (DMTr), Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, tert.Butyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Formyl,
- 30

Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichloroxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxymethyl, Methylthiomethyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]-methyl, 2-(Methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl, Tetrahydropyranyl, Benzoyl, N-Succinimid, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt ist tertär Butyl-dimethylsilyl.

Die Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. durch Säure, Base oder durch Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid oder erfolgt 10 bei der Hydrolyse der Carbonsäure.

Als Lösemittel für die Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie 15 Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind für das Verfahren 20 [A] (II) + (III) -> (IV) Diethylether, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische 25 oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- 30 oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan

(DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,5-Diazabicyclo [4.3.0]non-5-en (DBN), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin, Kalium-tert.butylat, DBU oder DABCO. Ganz besonders bevorzugt ist für den Schritt [A] (II) + (III) -> (IV) sind Natriumhydrid und Natriumhydroxid.

5

10

15

20

25

30

Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren (II) + (III) -> (IV) wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, insbesondere von -20°C bis +60°C, bevorzugt von 0°C bis +60°C, durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren (II) + (III) -> (IV) wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Hydrolyse der Carbonsäureester erfolgt nach üblichen Methoden, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt, wobei die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden oder mit Säure im Falle der t-Butylester.

Als Basen eignen sich für die Hydrolyse die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

Als Säuren eignen sich im allgemeinen Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemisch ggf. unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der tertiär-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

5

Als Lösemittel eignen sich für die Hydrolyse Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid, Dichlormethan oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Wasser/Tetrahydrofuran und im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure Dichlormethan sowie im Falle von Chlorwasserstoff Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan oder Wasser.

10

Die Hydrolyse wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Hydrolyse bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

20

Bei der Durchführung der Hydrolysen wird die Base oder die Säure im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 100 mol, bevorzugt von 1,5 bis 40 mol bezogen auf 1 mol des Esters eingesetzt.

25

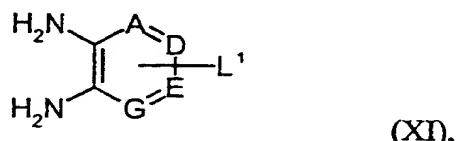
Als Hilfsstoffe für die Amidbildungen werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-1,2-oxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-

dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri-(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), und als Basen Alkalicarbonate z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Ethylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin eingesetzt. Besonders bevorzugt ist die Kombination von EDC, N-Methylmorpholin und 1-Hydroxybenzotriazol.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (IIIa), (VI) und (VIII) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. EP-A-0 725 061, EP-A-0 725 064).

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind größtenteils neu und können hergestellt werden, indem man, im Fall, dass R<sup>11</sup> nicht für einen direkt über N gebundenen Heterocyclus steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



### in welcher

20

A, D, E, G und L<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben.

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

25



### **in welcher**

$R^{11}$  die oben angegebene Bedeutung hat

oder gegebenenfalls deren Estern, Lactonen oder anderen reaktiven Vorstufen (z. B. Imidoestern)

5 gegebenenfalls unter Entfernung des Reaktionswassers und gegebenenfalls in Anwesenheit einer Säure, vorzugsweise mit PPA, HCl und p-TsOH, umsetzt (vgl. hierzu auch *J. Org. Chem.* 1941, 6, 25 ff und *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1991, 128, 255-259),

10 und im Fall, dass R<sup>11</sup> für einen der oben unter R<sup>2</sup> aufgeführten Reste steht, der gegebenenfalls auch eine Schutzgruppe trägt, Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

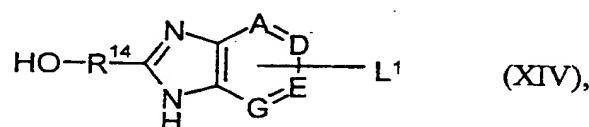


in welcher

15 R<sup>14</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkandiyl steht,

oder gegebenenfalls deren Estern, Lactonen oder anderen reaktiven Vorstufen (z. B. Imidoestern)

20 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)

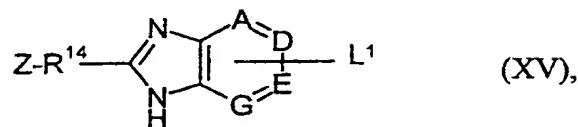


in welcher

25 A, B, D, G, R<sup>14</sup> und L<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln überführt,

anschließend die Hydroxygruppe durch Halogen, Mesylat oder Tosylat substituiert und somit die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV),



5       in welcher

R<sup>14</sup>, A, D, E, G und L<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben

und

10       Z       für Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

herstellt, und diese mit Aminen der allgemeinen Formel (XVI)

15                   R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>NH       (XVI),

in welcher

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20       umsetzt (vgl. hierzu auch *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3406; *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 759-60).

Als Lösemittel für das Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Pyridin,

Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

5

- Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat, 10 Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, 15 Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin, Kalium-tert.butylat, DBU oder DABCO.
- 20 Im allgemeinen setzt man die Base in einer Menge von 0,05 Mol bis 10 Mol, bevorzugt von 1 Mol bis 2 Mol bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (XV) ein.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis +100°C, bevorzugt von -30°C bis +60°C, durchgeführt.

25

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

30

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII), (XIII) und (XVI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIV) und (XV) sind teilweise neu und können nach üblichen Methoden, beispielsweise wie oben beschrieben, hergestellt werden.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), (V), (VII), (IX) und (X) und deren Salze sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum kombiniert mit einer verbesserten Wasserlöslichkeit, die sich gegebenenfalls erst unter Zuhilfenahme von Formulierungshilfsmitteln und/oder durch Einstellung eines geeigneten pH-Wertes erreichen lässt, und gegebenenfalls auch kombiniert mit einer erhöhten metabolischen Stabilität.

10 Sie können daher zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von allen ischämiebedingten Erkrankungen, insbesondere zur akuten und chronischen Behandlung von ischämischen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (wie z.B. der koronaren Herzkrankheit, der stabilen und instabilen Angina pectoris, von peripheren und arteriellen Verschlusskrankheiten, von thrombotischen Gefäßverschlüssen, des Myocardinfarkts und von Reperfusionsschäden) verwendet werden.

15 Außerdem sind sie durch ihr Potential, die Angiogenese zu verstärken, besonders für eine dauerhafte Therapie aller Verschlusskrankheiten geeignet. Die Substanzen eignen sich somit zur Behandlung aller ischämiebedingter peripherer und kardiovaskulären Erkrankungen, d.h. von ischämiebedingten Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

20 Eine gute Wasserlöslichkeit ist bei Arzneimittelwirkstoffen und -formulierungen bekanntermaßen eine vorteilhafte Eigenschaft; so eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise besonders gut zur oralen und intravenösen Applikation.

**Testsysteme****1. Bestimmung der Löslichkeit**

Zur Löslichkeitsbestimmung wurde eine Fällungsmethode herangezogen:

5

10 mg der Testsubstanz werden in 50 $\mu$ l DMSO vollständig gelöst (Stammlösung). Von dieser Lösung gibt man 20 $\mu$ l in 2000 $\mu$ l physiologische Kochsalzlösung. Diese Lösung wiederum wird zur Equilibrierung bei 25°C im Thermomixer Comfort (Fa. Eppendorf) bei 1400 upm 24 Stunden geschüttelt.

10

Die ausgefallenen Teile der Testsubstanz werden mit der Biofuge 15 Fa. Heraeus 5 min bei 14000 upm abzentrifugiert. 1300  $\mu$ l des Überstandes werden erneut mit der Microfuge Fa. Beckmann bei 45000 rpm = 125000g zentrifugiert.

15

10  $\mu$ l dieses Zentrifugationsüberstandes werden nun mit 1000 $\mu$ l DMSO verdünnt und diese Lösung an der HPLC gemessen. (Fa. Hewlett Packard 1090, Methode: Gradient von 100% PBS-Puffer pH=4 innerhalb von 15 min auf 10% Puffer/90% Acetonitril, Säule: RP18)

20

Die gemessene Peakfläche der HPLC-Messung wird mit einer Eichgerade auf die Substanzkonzentration umgerechnet. Für die Eichgerade werden 20 $\mu$ l der Stammlösung sukzessiv mit DMSO so verdünnt, dass 5 Konzentrationen von 2.5 mg/l bis 2000mg/l entstehen. Diese Lösungen werden ebenfalls an der HPLC gemessen (Methode s. o.) und die Peakflächen gegen die Konzentrationen aufgetragen.

25

**2. Hemmung der Adenosinaufnahme in Kaninchenerthrozyten durch die erfundungsgemäßen Verbindungen.**

Die Fähigkeit von Substanzen das Adenosinaufnahme-System zu beeinflussen wird durch die Bestimmung der hemmenden Wirkung der Substanzen auf die funktionelle Adenosinaufnahme untersucht.

Für den funktionellen Adenosinaufnahme-Test wird eine Erythrozyten Präparation aus Kaninchenblut verwendet. Das Blut wird intravenös entnommen, als Anticoagulans wird Citrat (3ml Monovette 9NC Firma Sarstedt ) verwendet. Das Blut wird  
5 5 min bei 3000 g zentrifugiert und die Erythrozyten in 10 mM MOPS/0,9% NaCl Lösung pH 7,4 suspendiert. Die Suspension wird auf das Einhundertfache des ursprünglichen Blutvolumens verdünnt. Je 990 µl der Suspension werden mit 10 µl einer geeigneten Konzentration der zu untersuchenden Substanz vesetzt und 5 min bei 30°C inkubiert. Danach werden 5 µl einer 4 mM Adenosinlösung zugegeben und  
10 weitere 15 min bei 30°C inkubiert. Danach werden die Proben 5 min bei 3000 g zentrifugiert und 700 µl der Überstände mit 28 µl 70 %iger HClO<sub>4</sub> versetzt 30 min im Eisbad stehen gelassen, 3 min bei 16000 g zentrifugiert und 350 µl der Probe mit 30 µl 5N NaOH neutralisiert. 50 µl der Probe werden auf eine Säule (Waters Symmetry C18 5µm 3,9x150mm) aufgetragen. Als Vorsäule wird eine Spherisorb  
15 ODS II 5µm 4,6x10mm verwendet. Als Fließmittel wird ein Gradient aus 50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/5 mM Tributylamin pH 7 (FließmittelA) und einer Mischung Fließmittel A/Methanol 1/1 (FließmittelB) verwendet. Der Gradient wird von 10 – 40 % B bei einer Fließrate von 0,5 ml/min gefahren. Das vorhandene Adenosin wird durch seine Absorbtion bei 260 nm quantifiziert, ebenso das entstandene Inosin und  
20 Hypoxanthin. Der IC<sub>50</sub> bezeichnet die Konzentration des Wirkstoffs bei der 15 min nach Adenosinzugabe noch 50 % der ursprünglich eingesetzten Adenosinkonzentration vorhanden ist.

Nach diesem Test wurde für Beispiel 3 ein IC<sub>50</sub>-Wert von 15 nM, für Beispiel 8 von  
25 20 nM, für Beispiel 10 von 25 nM und für Beispiel 16 von 10 nM bestimmt.

### 3. In vivo Testmodell zur Prüfung von „Adenosin-reuptake-Inhibitoren“

Erwachsene FBI(Foxhound-Beagle-Irish-Setter)-Hunde (20-30kg) werden initial mit  
30 einer Kombination von Trapanal 500mg und Alloferin 55 mg narkotisiert. Die Nar-  
kose wird durch Infusion eines Gemisches von Fentanyl 0,072 mg/kg, Alloferin

0,02 mg/kg und Dihydrobenzpyridyl 0,25 mg/kg x min erhalten. Die Tiere werden intubiert und mit einem Gemisch aus O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O 1/5 mit einer Engström Atempumpe mit 16 Atemzügen pro min und einem Volumen von 18-24 ml/kg beatmet. Die Körpertemperatur wird bei 38°C ± 0,1 °C gehalten. Der arterielle Blutdruck wird über einen Katheder in der Femoralarterie gemessen. Es wird eine Thorakotomie auf der linken Seite am fünften Intercostalraum durchgeführt. Die Lunge wird zurückgelegt, fixiert und das Pericard eingeschnitten. Ein proximaler Abschnitt der LAD distal zur ersten diagonalen Verzweigung wird freipräpariert und ein kalibrierter elektromagnetischer Flussmesskopf (Gould Statham, model SP7515) um das Gefäß gelegt und mit einem Flussmessgerät (Statham, model SP-2202) verbunden. Ein mechanischer Occluder wird distal zum Flussmesskopf so angebracht, dass keine Verzweigungen zwischen Flussmesskopf und Occluder liegen.

Blutentnahmen und Substanzgaben werden durch einen Katheder in der Femoralvene durchgeführt. Ein peripheres EKG wird mit subcutan verankerten Nadeln abgeleitet. Ein MikrotipDruckmanometer (Millarmodel PC-350) wird durch den linken Vorhof geschoben um den linksventrikulären Druck zu messen. Die Messung der Herzfrequenz wird über die R-Zacke des EKGs getriggert. Die hämodynamischen Parameter und der Koronarfluss werden während des gesamten Versuchs über einen Vielfachschreiber aufgezeichnet.

Eine Okklusion von vier Minuten verursacht eine reaktive Hyperämie. Man misst die Differenz zwischen dem Koronarfluss unter Kontrollbedingungen und dem Maximalfluss während der reaktiven Hyperämie. Die Zeit, die benötigt wird, um die Hälfte dieses Maximalflusses im Abfall zu erreichen, ist ein geeigneter Parameter, um die reaktive Hyperämie zu beurteilen.

Nach einer Stabilisierungszeit von einer Stunde wird das Experiment mit einer vierminütigen Okklusion begonnen. Dreißig Minuten später wird die Substanz gegeben (i.v.) und zwei Minuten später erneut occludiert. Die reaktive Hyperämie nach Verum und Placebo wird verglichen.

#### 4. Maus-Angiogenese-Modell

Um die Wirkung von Adenosin Reuptake Inhibitoren auf die Collateralisierung und  
5 die Neovaskularisation zu prüfen, wurde ein Maus Modell zur Angiogenese ent-  
wickelt. Dabei wird der Maus eine Femoralarterie am oberen Ende des Ober-  
schenkels ligiert. Dadurch wird eine chronische Ischämie der jeweiligen Hinterlaufs  
induziert. Der andere Hinterlauf dient als individuelle Kontrolle. Um einen Restfluss  
10 durch das ligierte Gefäß ausschließen zu können, werden zwei Ligaturen gelegt und  
das Gefäß zwischen diesen beiden durchtrennt. Wenige Tage nach dieser Operation  
wird die Behandlung gestartet.

Als Messparameter während des laufenden Versuches wird die Pfötchentemperatur  
beider Hinterläufe gemessen. Dabei weist der ischämische Hinterlauf aufgrund seiner  
15 schlechteren Durchblutung die niedrigere absolute Temperatur auf. Errechnet wird  
jeweils die Temperaturdifferenz zwischen den Pfoten der Hinterläufe. Diese indivi-  
duelle Temperaturdifferenz wird in verschiedenen Behandlungsgruppen Dosis-  
abhängig und gegenüber einer unbehandelten Kontrolle bestimmt. Adenosin  
20 Reuptake Inhibitoren zeigen in diesem Modell eine signifikante Verbesserung der  
Durchblutung des ischämischen Hinterlaufs im Vergleich zu entsprechenden Kon-  
trollen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen  
überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emul-  
25 sionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer,  
pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die thera-  
peutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-  
Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind,  
um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

- 5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal, parenteral, perlingual, intravenös; besonders bevorzugt oral oder intravenös.
- 10 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,0001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,003 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation werden 0,1 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,3 – 3 mg/kg Körpergewicht verwendet.
- 15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Es kann empfehlenswert sein, diese Menge in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.
- 20

Ausgangsverbindungen

In den Beispielen werden die folgenden Abkürzungen für Lösungsmittel verwendet:

DMF = N,N-Dimethylformamid

5 DMSO= Dimethylsulfoxid

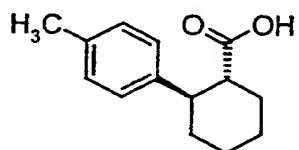
PPA = Polyphosphorsäure

TFA = Trifluoressigsäure

THF = Tetrahydrofuran

10 Beispiel 1A

**(1*R*, 2*R*)-2-(4-Methyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure**



15

Racemische (1*R*, 2*R*)-2-(4-Methyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure wurde analog, dem in US-A-5,395,840, Spalte 16, beschriebenen Verfahren hergestellt. Das erhaltene racemische Material wurde nach folgender Vorschrift in die Enantiomeren getrennt:

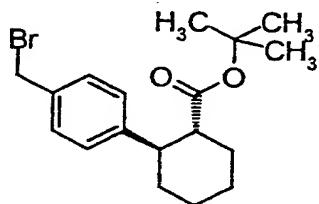
20

Die racemische Säure (415 g; 1,9 mol) und Triethylamin (96,2 g; 0,95 mol; 131,8 mL) wurden in einem Gemisch aus THF (2,7 l) und Wasser (5,3 l) suspendiert. S-(-)-Phenethylamin (115,2 g; 0,95 mol) wurde bei 60 °C tropfenweise hinzugefügt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Das Gemisch wurde 2 h bei 60 °C gerührt und anschließend mit einem Eisbad gekühlt. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt und enthielt überwiegend das Phenethylaminsalz des (1*S*,2*S*)-Enantiomers. Das Filtrat wurde mit konz. HCl angesäuert und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausb.: 202,4 g (28%) eines mit dem (1*R*, 2*R*)-Isomer angereicherten Enantiomerengemisches.

Dieses Gemisch wurde wie oben beschrieben mit R-(+)-Phenethylamin behandelt, um das gewünschte Enantiomer als Salz zu fällen. Die farblosen Kristalle wurden abgesaugt und aus Acetonitril/Methanol (6:1) umkristallisiert. Die Röntgenstrukturanalyse dieser Kristalle ergab die (1*R*,2*R*)-Konfiguration. Ausb. 136,9 g (46%). Nach der Aufarbeitung (s.o.) wurden 89 g (1*R*,2*R*)-2-(4-Methylphenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure erhalten.

5  
10**Beispiel 2A**

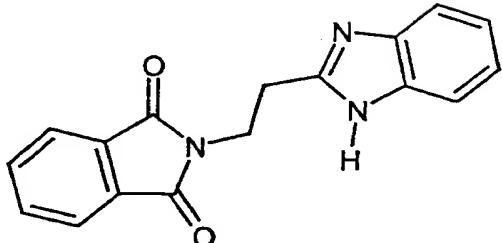
(1*R*,2*R*)-2-(4-Bromomethyl-phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert-butylester:



15 Das Zwischenprodukt wurde in Analogie zur Vorschrift für das Racemat (US-A-5 395 840, Spalte 17) hergestellt. Zur Aufreinigung wurde das erhaltene Gemisch mit Diethylether verrührt.

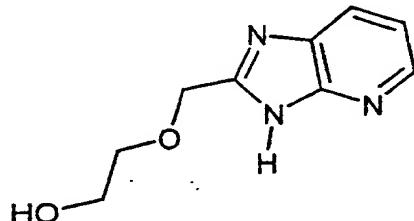
Beispiel 3A**2-(2-Phthalimidylethyl)-1*H*-benzimidazol**

5



2-Aminoethylbenzimidazol-Dihydrochlorid (*Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, *128*, 255-259; 2,34 g, 10 mmol), Phthalsäureanhydrid (1,63 g, 11 mmol) und Triethylamin (2,79 mL, 20 mmol) wurden über Nacht in Chloroform (25 mL) zum Rückfluss  
10 erhitzt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigester verdünnt und abfiltriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, Puffer (pH=7) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographie (Dichlormethan:Methanol 10:1,  $R_f=0,4$ ) lieferte 2,08 g 2-(2-Phthalimidylethyl)-benzimidazol (71,4% der Theorie) als farblosen Schaum. MS(DCI, NH<sub>3</sub>)=292 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3,15 (2 H, t); 4,0 (2 H, t); 7,05-7,2 (2 H, m); 7,4-7,5 (2 H, m); 7,8-7,9 (4 H, m); 12,4 (1 H, br s).

15 Im weiteren Verlauf der Synthese wird nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften A, B und C wie unten angegeben verfahren und in einem letzten Schritt wie weiter  
20 unten beschrieben die Phthalimidgruppe abgespalten.

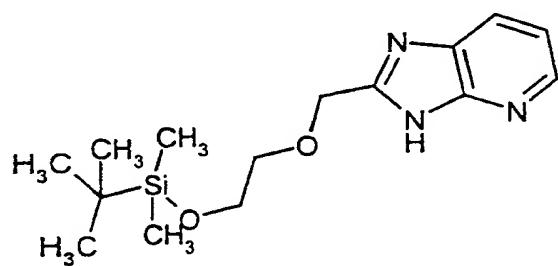
Beispiel 4A2-(2-Hydroxyethoxymethyl)-pyrido[2,3-d]-1*H*-imidazol

1,4-Dioxan-2-on (6,13 g, 60 mmol) und 2,3-Diaminopyridin (5,46 g, 50 mmol) wurden am Wasserabscheider während 10 h in Mesitylen (100 mL) auf Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Mesitylen abdekantiert und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 9:1) gereinigt (Ausbeute: 8,47 g, 87% der Theorie).

10 MS(DCI)=194 (M+H, 100%); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3,78 (2 H, m); 3,89 (2H, m); 4,91 (2 H, s); 5,3 (1 H, s); 7,18 (1 H, dd); 7,95 (1 H, d); 8,43 (1 H, dd); 12,7 (1 H, br s).

Beispiel 5A2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethoxymethyl]-pyrido[2,3-d]-1*H*-imidazol

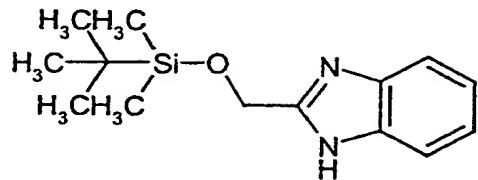
20



8,4 g (43,48 mmol) 2(2-Hydroxyethoxymethyl)-(pyrido-[2,3-d]-1*H*-imidazol) und 4,84 g (47,82 mmol) Triethylamin wurden in 120 mL DMF gelöst und mit 7,21 g (47,8 mmol) TBDMS-Chlorid versetzt, wobei sich das Gemisch auf ca. 40 °C erwärmte. Nach dem noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, goss man das  
 5 Gemisch auf Wasser, wobei das Produkt kristallin anfiel. Man saugte es ab, wusch mit wenig Wasser nach und trocknete im Hochvakuum. <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0,02 (6H, s); 0,83, (9H, s); 3,52 (2 H, t); 3,75 (2H, t); 4,73 (2 H, s); 7,18 (1 H, dd); 7,90 (1 H, dd); 8,43 (1 H, dd); 12,9 (1 H, br s).

10 Beispiel 6A

**2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1*H*-benzimidazol:**



15

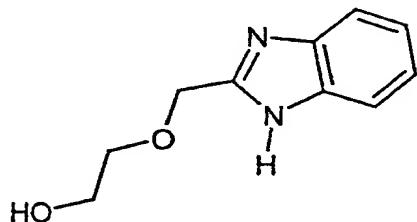
Zu einer Lösung aus 2-Hydroxymethylbenzimidazol (1,48 g, 9,95 mmol) in DMF (30 mL) wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (2,27 mL, 16,3 mmol) und TBDMS-Chlorid (1,65 g, 10,95 mmol) gegeben. Nach 3,5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Diethylether extrahiert, und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan:Essigester 2:1, R<sub>f</sub>=0,35) lieferte 2,52 g 2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethylbenzimidazol (97% der Theorie) als bräunliches Pulver. MS(DCI, NH<sub>3</sub>)=263 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0,00 (6 H, s); 0,80 (9 H, s); 4,75 (2 H, s); 7,0-7,1 (2 H, m); 7,4-7,5 (2 H, m); 12,15 (1 H, br s).

25

Beispiel 7A

**2-(2-Hydroxyethoxymethyl)-1*H*-benzimidazol:**

5



1,4-Dioxan-2-on (2,04 g, 20 mmol) und 1,2-Diaminobenzol (2,16 g, 20 mmol) wurden am Wasserabscheider während 10 h in Mesitylen (150 mL) auf Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurden die beim Abkühlen entstandenen Kristalle abgenutscht (2,94 g, 77% der Theorie).  $R_f$  (Dichlormethan:Methanol 10:1) = 0,45, MS(EI)=192 ( $M^+$ , 20%), 148 (20%), 147 (40%), 132 (100%).  $^1H$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3,6 (4 H, s); 4,65 (1 H, s); 4,7 (2 H, s); 7,1-7,2 (2 H, m); 7,45 (1 H, d); 7,55 (1 H, d); 12,4 (1 H, br s).

10

Beispiel 8A

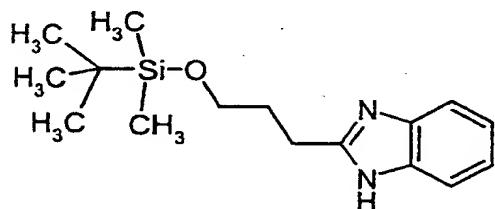
15

**2-(3-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)-1*H*-benzimidazol**

20

Die Silylierung von 2-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazol erfolgte analog dem in Beispiel 6A aufgeführten Verfahren.

Hierzu wurde zu einer Lösung von 2-(3-Hydroxypropyl)-benzimidazol (15.60 g, 88.52 mmol) in DMF (265 ml) und Triethylamin (20.27 ml, 145.41 mmol) portionsweise *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) (14.68 g, 97.37 mmol) zugegeben.



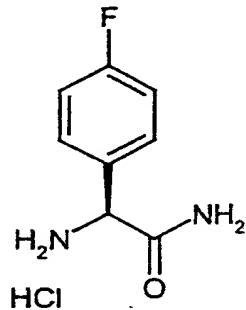
Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt, anschließend mit Wasser (800 ml) versetzt und mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1) wurden 25 g (97 %) farbloser Kristalle erhalten.

5 MS (DCI): 291 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.12 (6 H, s); 0.92 (9 H, s); 2.08 (2 H, m); 3.10 (2 H, t); 3.80 (2 H, t); 7.20 (2 H, m); 7.52 (2 H, br. s).

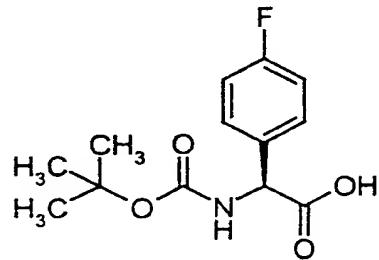
10 Beispiel 9A

(S)-(4-Fluorphenyl)glycinamid-Hydrochlorid



15 Weg 1:

a) (S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-(4-fluorophenyl)glycin



20 (S)-(4-Fluorphenyl)glycin (35 g, 207 mmol) und Natriumcarbonat (54.8 g, 517 mmol) wurden in Wasser (150 mL) und Tetrahydrofuran (75 mL) vorgelegt und bei Raumtemperatur Pyrokohlensäure-di-tert-butylester (Boc-Anhydrid) (52.3 ml, 228

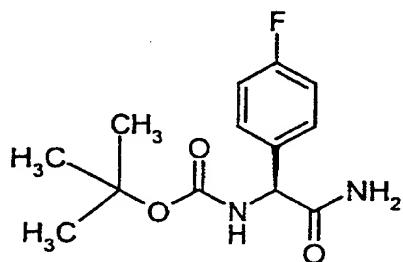
mmol) hinzutropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5N Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 eingestellt, mit Dichlormethan und Wasser ausgeschüttelt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Das Produkt (54.2 g, 97 % der Theorie) wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

MS (ESI)= 561 (2M+Na<sup>+</sup>, 40 %), 292 (M+Na<sup>+</sup>, 100 %), 236 (40 %), 214 (70 %), 153 (95 %).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (9 H, s); 5,11 (1 H, br. d); 7,12-7,21 (2 H, m); 7,39-7,47

(2 H, m); 7,56 (1 H, br. d); 12,78 (1 H, br. s).

b) (*S*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-(4-fluorphenyl)glycinamid



15

Das Produkt aus Beispiel 9A a) (54.2 g, 201 mmol) wurde unter Argon in Tetrahydrofuran (600 mL) gelöst, auf -15°C (Innentemperatur) gekühlt und nacheinander Triethylamin (201 mmol, 28.1 mL) sowie Chlorameisensäureisobutylester (201 mmol, 26.1 mL) über 5 min zugegeben. Nach 25min. Rühren bei -15°C wurde

20 Ammoniak in Methanol (126 mL 2N Lösung) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, der Filterrückstand in Dichlormethan gelöst und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde noch zweimal mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Petrolether versetzt und bei 4°C über Nacht auskristallisiert. Nach Filtration und Nachwaschen mit Petrolether wurde das Produkt (33.9 g, 63 % der Theorie) als Feststoff isoliert.

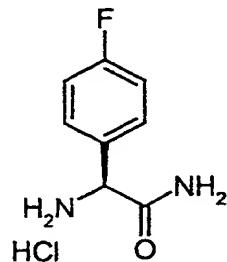
R<sub>f</sub> (Methanol : Dichlormethan = 1:10) = 0.46

MS (DCI/NH<sub>3</sub>) = 269 (M+H<sup>+</sup>, 60 %), 169 (100 %).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,37 (9 H, s); 5,09 (1 H, br. d); 7,1-7,3 (4 H, m); 7,37-7,51 (2

5 H, m); 7,57 (1 H, br. s).

c) (S)-(4-Fluorphenyl)glycinamid-hydrochlorid



10 Das Produkt aus Beispiel 9A b) (33.8 g, 126 mmol) wurde in einer Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan (250 mL 4N Lösung) und 1,4-Dioxan (100 mL) gelöst und 2 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und nach der Trocknung im Vakuum nochmals mit Diethylether verrieben, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (24.3 g, 94.4 % der Theorie) mit einer Enantiomerenreinheit >99 % ee isoliert.

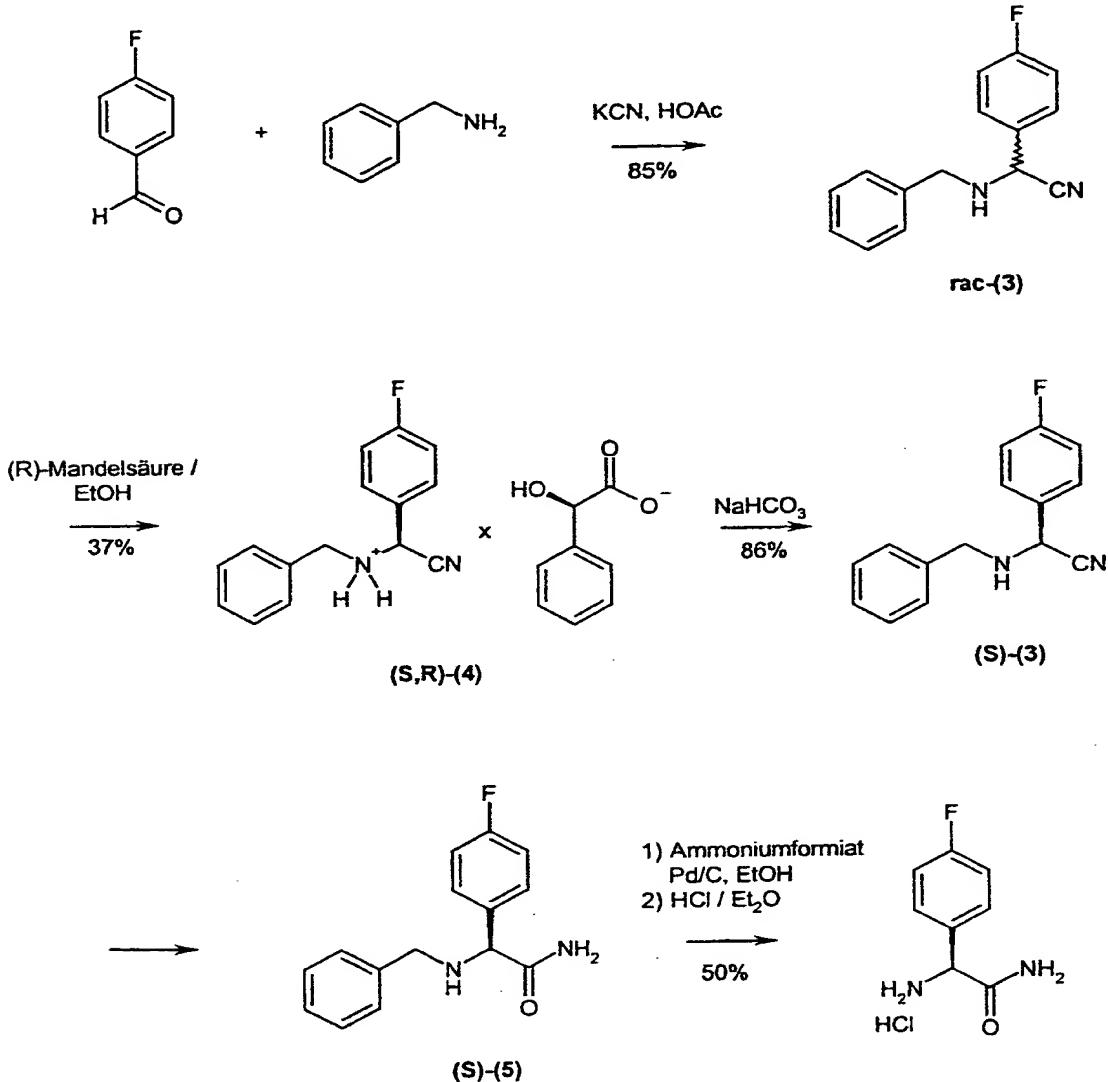
MS (DCI/NH<sub>3</sub>) = 337 [2(M-HCl)+H<sup>+</sup>, 20 %], 169 [(M-HCl)+H<sup>+</sup>, 100 %].

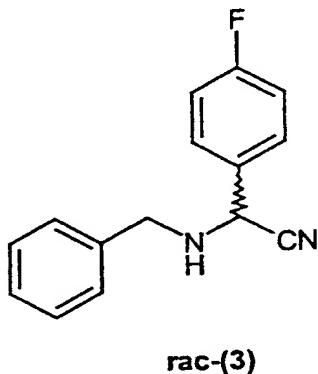
20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,97 (1 H, s); 7,2-7,4 (2 H, m); 7,5-7,7 (2 H, m); 8,13 (1H, s); 8,80 (3 H, s).

- 50 -

Weg 2:

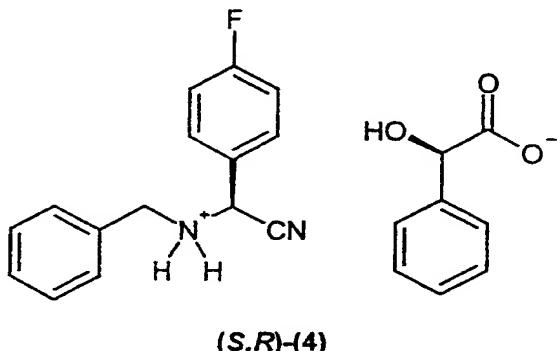
Alternativ zu Weg 1 konnte die Verbindung aus Beispiel 9A c), d.h. das (S)-(4-Fluorphenyl)glycinamid-hydrochlorid, nach folgendem Schema hergestellt werden:



i) ***rac*-(2-Benzylamino)-2-(4-fluorophenyl)acetonitril [rac-(3)]**

- 5        Zunächst erfolgt die Umsetzung von 4-Fluorbenzaldehyd mit Benzylamin in essig-  
saurer Cyanid-Lösung in einer sogenannten Strecker-Reaktion, die unter den Amino-  
säuresynthesen zu den Standard-Reaktionen gehört (siehe hierzu exemplarisch die  
vier Literaturstellen: 1.) Hassan, N.A., Bayer, E., Jochims, J.C., *J.Chem.Soc. Perkin*  
1 1998, 3747-3757; 2.) Georgiadis, M.P., Haroutounian, S.A., *Synth. Comm.* 1989,  
10      616; 3.) Alabaster, R.J., Gibson, A.W., Johnson, S.A., Edwards, J.S., Cottrell, I.F.,  
*Tetrahedron Asymmetry* 1997, 8, 447-450, darin zitiert: Alabaster, R.J.; Cottrell, I.F.;  
Gibson, A.W.; Johnson, S.A.: UK-Patent Appl. 9511031.8; 4.) Inaba, T., Fujita, M.,  
Ogura, K., *J.Org.Chem.* 1991, 56, 1274-1279).
- 15      Unter den in Literaturstelle 1.) (Hassan, N.A., Bayer, E., Jochims, J.C., *J.Chem.Soc.*  
Perkin 1 1998, 3747-3757) beschriebenen Bedingungen wurde das racemische (2-  
Benzylamino)-2-(4-fluorophenyl)acetonitril [rac-(3)] mit einer Ausbeute von 85%  
hergestellt.

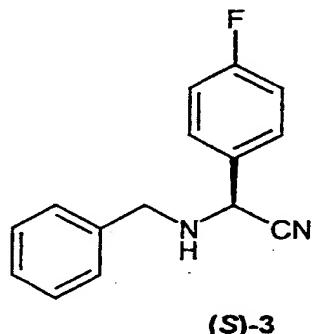
ii) (*S*)-Benzyl[cyano(4-fluorphenyl)methyl]ammonium-(*R*)-amygdalat  
[(*S,R*)-(4)]



5 Das racemische Produkt aus Beispiel 9A i) wurde dann in Ethanol gelöst und mit (*R*)-Mandelsäure versetzt, um in einer kinetischen Racemattrennung das diastereomerreine (*S*)-Benzyl[cyano(4-fluorphenyl)methyl]ammonium-(*R*)-amygdalat zu isolieren (siehe obige Literaturstelle 1.), *J.Chem.Soc. Perkin 1* 1998, 3747-3757). Hierbei wurden 63 % des diastereomereren Produktes isoliert.

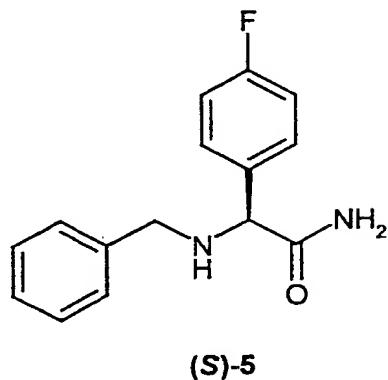
10

iii) (2*S*)-*N*-Benzyl-(4-fluorphenyl)acetonitril [(*S*)-(3)]



Aus dem Produkt von Beispiel 9A ii) wurde in 87%iger Ausbeute das enantiomerereine (2*S*)-*N*-Benzyl-(4-fluorphenyl)acetonitril gewonnen (siehe Literaturstelle 1.),  
15 *J.Chem.Soc. Perkin 1* 1998, 3747-3757).

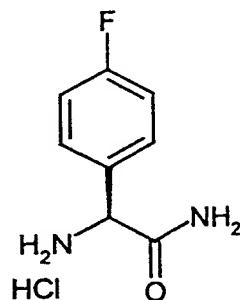
## iv) (2S)-N-Benzyl-(4-fluorophenyl)glycinamid



Das enantiomerenreine (2S)-N-Benzyl-(4-fluorophenyl)acetonitril aus Beispiel 9A iii)  
5 wurde mit konz. Schwefelsäure in 97%iger Ausbeute zum (2S)-N-Benzyl-(4-  
fluorophenyl)glycinamid hydrolysiert (siehe Literaturstelle 1.), *J.Chem.Soc. Perkin 1*  
1998, 3747-3757).

Für die Umwandlung von *rac*-(3) in racemisches N-Benzyl-(4-fluorophenyl)glycinamid ist im Stand der Technik alternativ auch eine Methode mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> beschrieben (siehe Literaturstelle 3.), Alabaster, R.J., Gibson, A.W., Johnson, S.A., Edwards, J.S., Cottrell, I.F., *Tetrahedron Asymmetry* 1997, 8, 447-450, darin zitiert: Alabaster, R.J.; Cottrell, I.F.; Gibson, A.W.; Johnson, S.A.: UK-Patent Appl. 9511031.8).

## v) (S)-(4-Fluorphenyl)glycinamid-hydrochlorid



5

Zur bislang nicht beschriebenen Debenzylierung des Produktes aus Beispiel 9A iv) wurde zu einer Lösung dieses Produktes (1,5 g, d.h. 5,8 mmol (2S)-N-Benzyl-(4-fluorphenyl)glycinamid) in Ethanol (37,5 ml) 50% wasserfeuchte 5%ige Palladiumkohle (1,5 g) und Ammoniumformiat (1,5 g, 23,8 mmol) sowie Wasser (18,8 ml) zugesetzt und diese Mischung auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach 2 h am Rückfluss wurde die Mischung filtriert, die Palladiumkohle mit kaltem Ethanol (zweimal 3 ml) gewaschen und die Lösung eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit wenig Essigester verrührt, erneut abgesaugt und bis zur Trockenheit eingeeengt. Der Eindampfrückstand wurde mit 1 N HCl in Ether versetzt und bis zur Trockenheit eingeeengt. Das farblose Produkt wurde im Vakuum getrocknet. Dabei wurden 0,6 g des Produktes (S)-4-Fluorphenylglycinamid-Hydrochlorid (50% d.Th.) isoliert.  
Die MS- sowie <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Daten stimmten mit den oben in Beispiel 9A c) angegebenen überein.

**Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung [A]:**

In einem typischen Ansatz wurde bei 0°C Natriumhydrid (6,3 mmol) zu einer Lösung des Imidazols der allgemeinen Formel (III) (6 mmol) in trockenem DMF (30 mL) gegeben. Nach 30 min bei Raumtemperatur und 30 min bei 40°C wurde bei 5 0°C die Verbindung der allgemeinen Formel (II) (6,3 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde daraufhin durch Zugabe von Wasser abgebrochen, mit Diethylether extrahiert, und die organische Phase anschliessend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan:Essigester) wurde Produkt in 60-90% Ausbeute 10 erhalten.

Alternativ zu der Umsetzung des Imidazols mit Natriumhydrid in DMF kann die Umsetzung auch mit Natriumhydroxid in THF durchgeführt werden.

**Allgemeine Vorschrift zur Esterspaltung [B]:**

In einem typischen Ansatz wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (5 mL) zu 15 einer Lösung aus Ester der allgemeinen Formel (IV) ( $T = \text{tert-Bu}$ ; 1,5 mmol) in Dichlormethan (5 mL) gegeben. Nach 2 h wurde auf 0°C gekühlt, mit wässriger Natriumhydroxidlösung (ca. 30 mL, 2 M) auf pH=2 gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat lieferte nach 20 Einengen die Verbindung der allgemeinen Formel (V).

**Allgemeine Vorschrift zur Amidbildung [C]:**

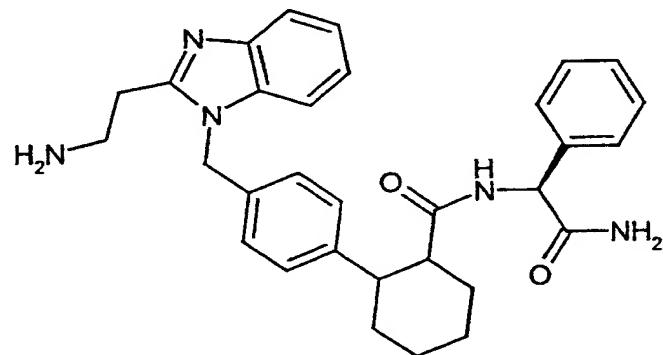
Eine Suspension aus Säure (V) (4 mmol), (*S*)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid (4,2 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (4,4 mmol), EDC-Hydrochlorid (4,8 mmol) und 25 Triethylamin (12 mmol) in Dichlormethan oder Dimethylformamid (DMF) (40 mL) wurde während 24-48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Dichlormethan (z.T. mit Methanol) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat (oder Magnesiumsulfat) getrocknet und chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol). Es wurde gewünschtes Produkt in 60-80% Ausbeute 30 erhalten.

- 56 -

Analog kann nach Vorschrift C statt Phenylglycinamid Phenylglycinol eingesetzt werden.

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

5       (S)-N-[(1*R*<sup>\*</sup>, 2*R*<sup>\*</sup>)-{4-[2-(2-Aminoethyl-benzimidazol-1-yl)methyl]phenyl}-cyclohex-2-yl-carbonyl]-phenylglycinamid

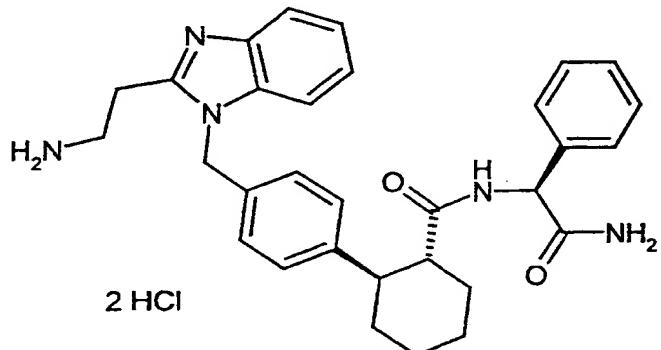


10      Zu einer Suspension aus (2*S*)-N-[(2*R*<sup>\*</sup>)-(4-{2-(2-Phthaloylaminoethyl)-benzimidazol-1-yl-methyl}-phenyl)-cyclohexyl-(1*R*<sup>\*</sup>)-carbonyl]-phenylglycinamid (hergestellt nach den allgemeinen Vorschriften [A - C] aus der Verbindung des Beispiels 3A und dem Racemat von Beispiel 2A gemäß US-A-5,395,840, Example IV; 500 mg, 0,78 mmol, Diastereomerengemisch) in Ethanol (25 mL) wurde Hydrazinhydrat (0,38 mL, 7,82 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Salzsäure (1 M) auf pH=2 gestellt und eingeengt. Extraktion zwischen 10% wässriger Natriumbicarbonatlösung und Dichlormethan, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan: Methanol:konz. wässriger Ammoniak 100:13:1,3, R<sub>f</sub>(10:1:0,2)=0,1) lieferte die Titelverbindung (292 mg, 72%, Diastereomerengemisch) als gelbliches Pulver. MS(DCI, NH<sub>3</sub>)=510 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,9 (4 H, m); 2,0 (2 H, br s); 2,6-3,0 (6 H, m); 5,1-5,2 (A:1 H, d; B:1 H, d); 5,4-5,5 (A:2 H, s; B:2 H, s); 6,85-7,0 (4 H, m); 7,1-7,3 (7 H, m); 7,4-7,5 (1 H, m); 7,55-7,65 (4 H, m); 8,05-8,15 (A:1 H, d; B:1 H, d).

**Beispiel 2**

(*S*)-N-<{(1*R*, 2*R*)-{4-<{[2-(2-Aminoethyl)-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl}-cyclohex-1-yl-carbonyl}phenylglycinamid-Dihydrochlorid

5



Chromatographische Trennung des Eduktes von Beispiel 1 (Kieselgel, Methylenchlorid: Methanol) lieferte diastereomerenreines (*S*)-(N)-<{(1*R*, 2*R*)-{4-{2-[Phthaloyl-amino]-ethyl}-benzimidazol-1-yl-methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl-carbonyl}-phenylglycinamid, das analog Beispiel 1 entschützt wurde und dann in einer möglichst geringen Menge Dichlormethan vollständig in Lösung gebracht und mit etwa 2 Äquivalenten 1M-HCl in Diethylether behandelt und eingeengt wurde.

10

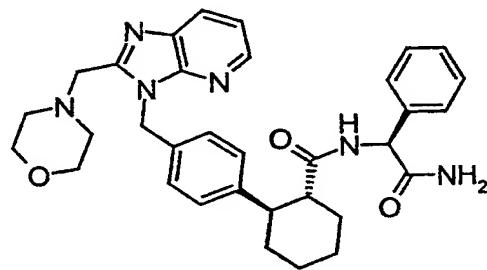
Gef.: C 64,21 H 6,58

15 Ber.: C 63,91 H 6,49

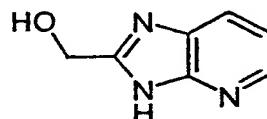
**Beispiel 3**

(*S*)-N-{{(1*R*, 2*R*)-{4-{2-[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid

5



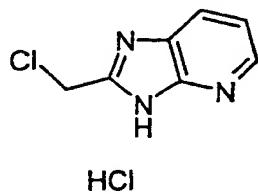
a) 2-Hydroxymethyl-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol



10

2,3-Diaminopyridin (54,6 g; 0,5 mol) und Glykolsäure (38 g; 0,5 mol) wurden in 700 mL Mesitylen am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hatte. Anschließend wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und 15 min in 800 mL Wasser unter Zusatz von Aktivkohle gekocht. Nachdem die Suspension heiß filtriert und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, fielen farblose Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet wurden. Ausbeute: 56,4 g (75%).

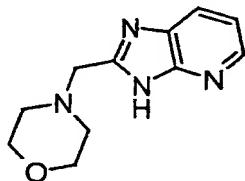
15

b) 2-Chlormethyl-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol Hydrochlorid:

5 Die Verbindung aus Beispiel 3a (14,9 g; 100 mmol) wurde in 25 mL Ethanol suspendiert und ein trockener HCl-Strom bis zur Sättigung eingeleitet. Das erhaltene Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausb. 18,1 g (100%). Dieses wurde in 100 mL Chloroform suspendiert und mit 35 mL Thionylchlorid versetzt. Anschließend wurde das Gemisch 24 h unter Rückfluss erhitzt, dann heiß 10 filtriert und der Niederschlag mit Chloroform gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausb. 18,9 g (92%).

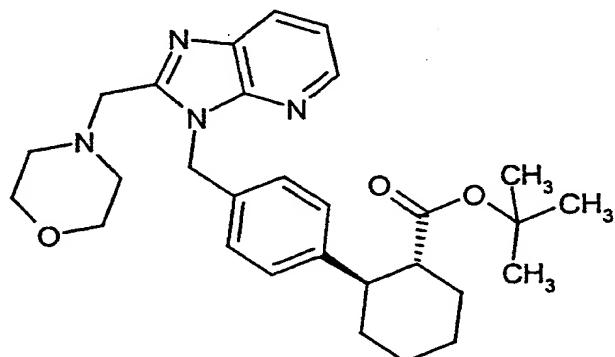
c) 2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol:

15



Die Verbindung aus Beispiel 3b (13,7 g; 67 mmol) und Morpholin (28,6 g; 328 mmol) wurden 3 h unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde eingeengt und der Rückstand mit Natriumhydrogenkarbonatlösung aufgenommen. Diese Suspension 20 wurde 15 min unter Zusatz von Aktivkohle gekocht und anschließend heiß filtriert. Nachdem das Gemisch eingeengt wurde, reinigte man das entstandene Produkt durch Säulenchromatographie (Kieselgel (70-230 mesh ASTM); Eluent: 100:30:1 Essigester/ Ethanol/ Triethylamin). Das Produkt kann aus Essigester/Hexan umkristallisiert werden.

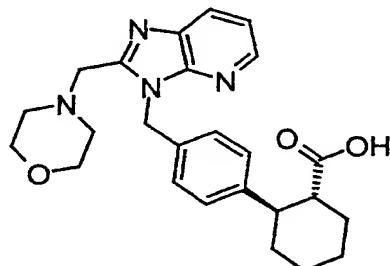
- d) (1*R*,2*R*)-{4-{{[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]-methyl}phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester



5

Eine 60%ige Suspension von Natriumhydrid in Öl (2 g; 51,6 mmol) wurde unter Argon in 150 mL DMF suspendiert und die Verbindung aus Beispiel 3 c) (9,5 g; 43,5 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 30 min auf 50 °C erwärmt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Anschließend wurde auf Raumtemperatur gekühlt und die 10 Verbindung aus Beispiel 2A (17,3 g; 44 mmol) hinzugefügt, wonach das Gemisch 20 h bei Raumtemp. gerührt wurde. Die entstandene klare Lösung wurde im Hochvakuum eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan/ Wasser aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde anschließend durch Säulenchromatographie gereinigt 15 (Kieselgel (70-230 mesh ASTM); Eluent: 100:4 Dichlormethan/ Methanol) Ausb. 10 g (47%) eines braunen, viskosen Öls.

- e) (1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]-methyl}phenyl}cyclohexan-1-carbonsäure

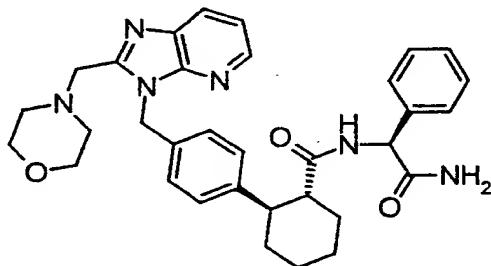


5

Die Verbindung aus Beispiel 3d (10 g; 20,4 mmol), 120 mL Dichlormethan und 100 mL Trifluoressigsäure wurden 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch unter Kühlung mit konzentrierter Natronlauge neutralisiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt. (Eluent: Dichlormethan/ Methanol 100:6) Ausb. 7,3 g (80%) eines farblosen amorphen Festkörpers.

- f) (S)-N-{{(1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid

15



Gemäß dem allgemeinen Verfahren [C] wurde die Verbindung von Beispiel 3e (1,4 g; 3,22 mmol) unter Zusatz einer Spatelspitze DMAP (4-Dimethylaminopyridin) umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde das Produkt mit Dichlormethan extrahiert und durch Säulenchromatographie gereinigt (Dichlormethan/ Methanol 100:6) Ausb. 1,7 g (93%) eines blassgelblichen Pulvers.

2

10       <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 1,25-1,5 (3H; br m), 1,62 (1H; dq), 1,8 (3H; m), 1,94 (1H; dd), 2,31 (1H; dt), 2,42 (4H, br m), 2,67 (1H; dt), 3,61 (6H; m), 5,21 (1H; d), 5,49 (1H, br s), 5,63 (2H; d+d), 5,72 (1H; br s), 6,41 (1H; d), 6,82 (2H; d), 6,92 (2H; d), 6,98 (2H; d), 7,13 (2H; t), 7,18 (1H; t), 7,23 (1H; dd), 8,03 (1H; d), 8,42 (1H; d)

MS (DCI/NH<sub>3</sub>)[m/z]: 567 (100, M+H)

15       **Beispiel 4**

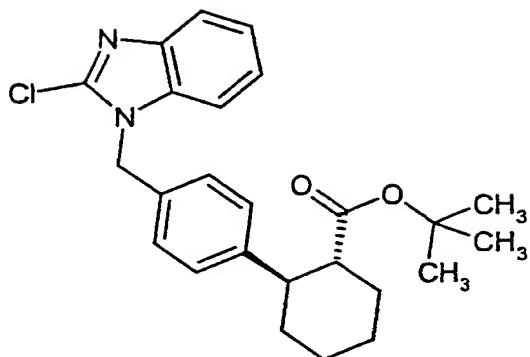
(S)-N-{{(1*R*, 2*R*)-{4-{2-[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid Hydrochlorid

20       Die Verbindung von Beispiel 3 wurde in einer möglichst geringen Menge Dichlormethan vollständig in Lösung gebracht und mit etwa 2 Äquivalenten 1M-HCl in Diethylether behandelt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt [Fp. 158°C (Zers.)].

25       **Beispiel 5**

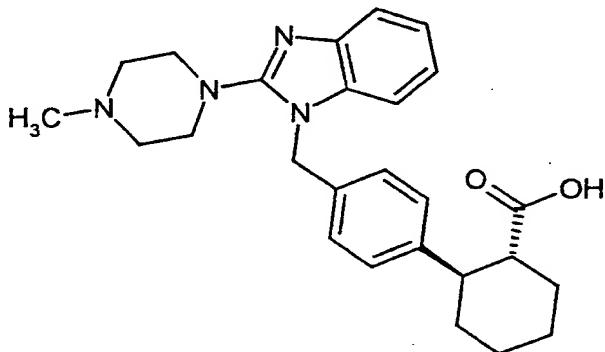
(S)-N-{{(1*R*, 2*R*)-2-{4-{[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid

25       a)      (1*R*, 2*R*)-2-{4-[(2-Chloro-benzimidazol-1-yl)methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester



Entsprechend allgemeiner Vorschrift [A] wurde die Titelverbindung aus 2-Chlorbenzimidazol und der Verbindung aus Beispiel 2A hergestellt [ $R_f$  (Cyclohexan:Essigester = 1:1) = 0,85].

b) (1*R*,2*R*)-2-{4-[(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl)methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure



10

Eine Lösung der Verbindung von Beispiel 5a (34,0 g, 56,0 mmol) in N-Methylpiperazin (77,7 mL, 700 mmol) wurde über Nacht auf 100°C erhitzt, anschliessend eingeeengt und chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol=20:1 bis 10:1,  $R_f$ (10:1)=0,32). Es wurden 32,0 g (1*R*, 2*R*)-2-{4-[(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl)methyl]-phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester erhalten, die über Nacht bei Raumtemperatur mit Salzsäure (180 mL, 6 M) zur Reaktion gebracht wurden. Waschen des Reaktionsgemisches bei pH=7 mit Dichlormethan, Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Chromatographie

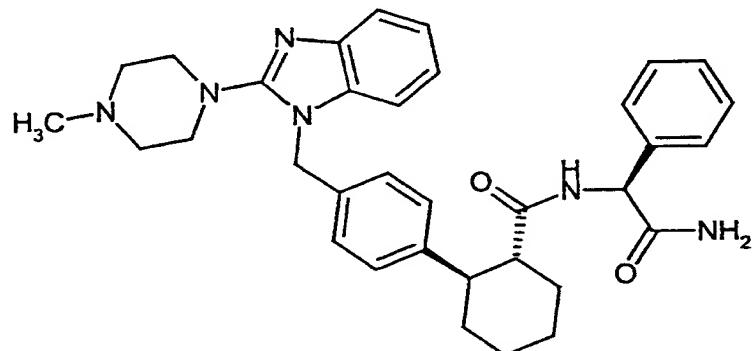
11

15

20

(Kieselgel, Dichlormethan:Methanol 5:1,  $R_f = 0,13$ ) lieferte 19 g (78% der Theorie über 2 Stufen) der Titelverbindung. MS(ESI)=433 ( $M+H^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35-1,5 (4 H, m); 1,65-1,8 (3 H, m); 1,9-2,0 (1 H, m); 2,2 (3 H, s); 2,4-2,5 (5 H, m); 2,6-2,7 (1 H, m); 3,15 (4 H,  $\psi$  t); 3,4 (1 H, very br s); 5,2 (2 H, s); 7,0-7,2 (7 H, m); 7,4 (1 H, d).

5           c)     (S)-N-{{(1R,2R)-2-{4-[[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



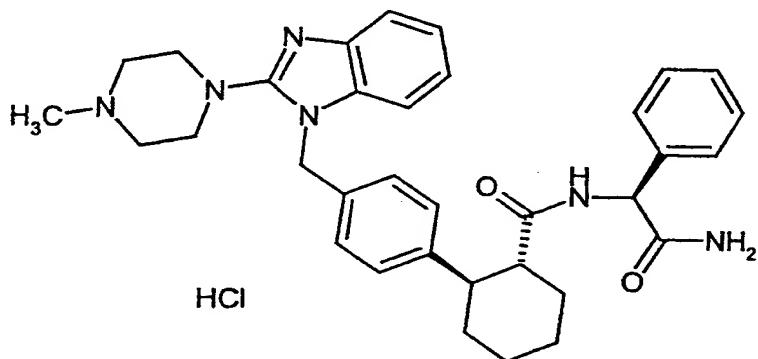
10

Eine Suspension der Verbindung von Beispiel 5b (19 g, 43,9 mmol), (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid (8,61 g, 46,1 mmol), 1-Hydroxybenztriazol (7,68 g, 48,3 mmol), EDC-Hydrochlorid (9,68 g, 50,5 mmol) und Triethylamin (24,5 mL, 175,7 mmol) in Dichlormethan (1000 mL) wurde über das Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Dichlormethan/Methanol extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der leicht gelbliche Festkörper wurde in Dichlormethan/Methanol (10:1, 220 mL) verrührt, die saubere Titelverbindung wurde abfiltriert und bei 40°C am Vakuum getrocknet (14,5 g, 59%).  $R_f$  (Dichlormethan:Methanol 10:1)=0,30. MS(DCI, NH<sub>3</sub>)=565 ( $M+H^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,85 (4 H, m); 2,2 (3 H, s); 2,45 (4 H,  $\psi$  t); 2,65 (1 H, br t); 2,8 (1 H, td); 3,15 (4 H,  $\psi$  t); 5,15 (1 H, d); 5,2 (2 H, s); 6,9 (2 H, d); 6,95-7,2 (11 H, m); 7,45 (1 H, d); 7,6 (1 H, br s); 8,0 (1 H, d).

**Beispiel 6**

(*S*)-N-{{(1*R*, 2*R*)-2-{4-{{[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid Hydrochlorid

5



Die Verbindung von Beispiel 5 (100mg, 0,177 mmol) wurde in Dichlormethan/Methanol (2,5:1; 5mL) gelöst und mit 1M-HCl/Diethylether (0,177 mmol) versetzt, 5 min gerührt und dann in der Kälte am Vakuum eingeengt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Pulver (106 mg) erhalten. Fp 200°C (Zers.).

10

Die in der folgenden Tabelle 1 aufgeführten Beispiele 7 bis 10 wurden analog Beispiel 5 unter Verwendung der entsprechend substituierten Piperazine hergestellt.

Tabelle 1:

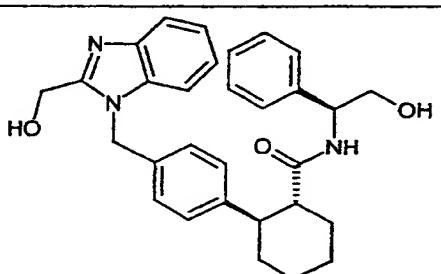
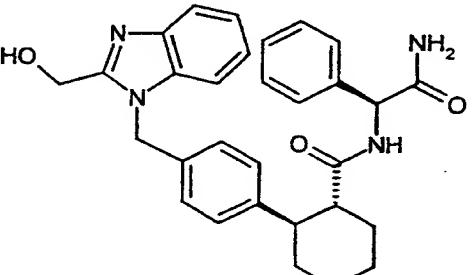
5

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> *
7		0,3 (10:1:0)
8		0,3 (10:1:0,1)
9		0,4 (10:1:0,1)
10		0,3 (10:1:0,1)

\* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Methanol:konz. Ammoniak

Die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Beispiele 11 und 12 werden ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 6A nach den allgemeinen Vorschriften A, B und C hergestellt.

5      **Tabelle 2:**

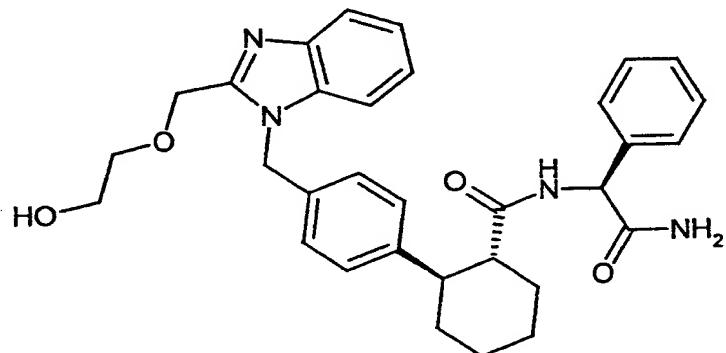
Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> *
11		0,4 (10:1)
12		0,35 (10:1)

\* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Methanol

**Beispiel 13**

(*S*)-N-{{(1*R*, 2*R*)-2-{4-{{[2-(2-Hydroxyethoxy)methyl]-benzimidazol-1-yl}methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid

5



Ausgehend von der Verbindung des Beispiels 7A, das analog zu Beispiel 6A mit TBDMS-Chlorid silyliert wird und anschließend nach allgemeiner Vorschrift A, B und C umgesetzt wird, wird die Titelverbindung erhalten.

10

$R_f$ (Dichlormethan:Methanol 20:1)=0,20.

15 MS(ESI)=541 ( $M+H^+$ ).  $^1H$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,2-1,5 (4 H, m); 1,6-1,9 (4 H, m); 2,6-

2,7 (1 H, m); 2,75-2,85 (1 H, m); 3,5 (4 H, s); 4,65 (1 H, br s); 4,6 (2 H, s); 5,15 (1 H, d); 5,55 (2 H, s); 6,9 (2 H, d); 6,95-7,2 (10 H, m); 7,45 (1 H, m); 7,6 (1 H, s); 7,65 (1 H, m); 8,05 (1 H, d).

Die in der folgenden Tabelle 3 aufgeführten Beispiele 14 bis 16 werden analog Beispiel 13 aus den entsprechenden Edukten hergestellt.

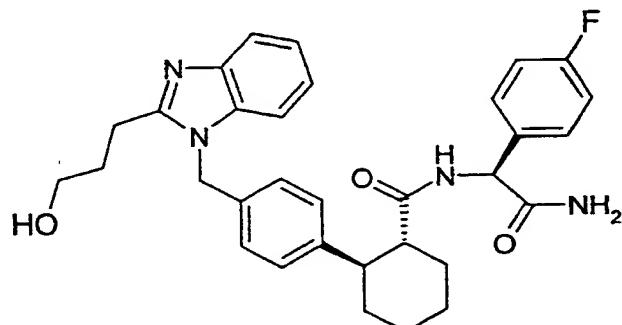
Tabelle 3:

5

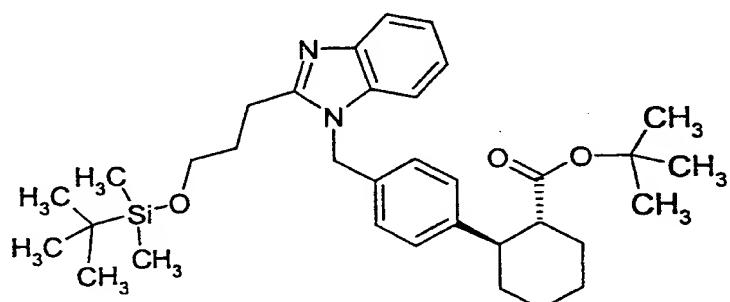
Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :MeOH: konz. Ammoniak)	MS
14		0,44 (10:1:0)	
15		0,46 (10:1:0)	
16			EI: 541 (M+)

**Beispiel 17**

(*S*)-*N*-{[(1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-(4-fluorophenyl)glycinamid:



- 5      a) (*1R,2R*)-2-(4-{{[2-(3-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl}phenyl)cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester:



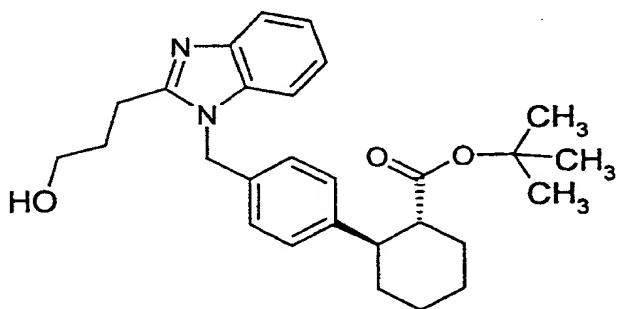
Zu einer Suspension von NaH (60 % in Mineralöl, 3.03 g, 75.77 mmol) in DMF (480 ml) wurde das 2-(3-{{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)-1*H*-benzimidazol aus Beispiel 8A (22.01 g, 75.77 mmol) in mehreren Portionen hinzugegeben. Nach 15 min bei RT wurde auf 40°C erhitzt und 30 min nachgerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde die Verbindung aus Beispiel 2A (25.5 g, 72.17 mmol) portionsweise zugegeben und über Nacht nachgerührt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser, Extraktion mit Diethylether, Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1 bis 5:1) wurden 38.86 g (95.7 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

MS (ESI): 563.3 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.00 (3 H, s); 0.01 (3 H, s); 0.85 (9 H, s) 0.99 (9 H, s); 1.3-2.0 (10 H, m); 2.3-2.6 (2 H, m); 2.87 (2 H, t); 3.69 (2 H, t); 5.41 (2 H, s); 6.95-7.18 (6 H, m); 7.38-7.59 (2 H, m)

5

b) (1*R*,2*R*)-2-(4-{[2-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl)-cyclohexan-1-carbonsäure-*tert*-butylester:



10

## I.)

Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 17a (38.80 g, 68.93 mmol) in THF (750 ml), wurde eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF (1.1 M, 68.9 ml, 75.83 mmol) zugetropft und 30 min bei RT gerührt. Nach Extraktion mit Diethylether, Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol = 95:5) wurden 29.0 g (93.8 %) eines farblosen Feststoffes isoliert.

15 MS (ESI): 449.5 (M+H)<sup>+</sup>

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.99 (9 H, s); 1.25-1.55 (4 H, m); 1.6-1.8 (3 H, m); 1.8-2.0 (3 H, m); 2.3-2.65 (2 H, m); 2.86 (2 H, t); 3.49 (2 H, q); 4.60 (1 H, t); 5.42 (2 H, s); 6.99 (2 H, m); 7.08-7.18 (4 H, m); 7.33-7.44 (1 H, m); 7.5-7.6 (1 H, m).

## II. )

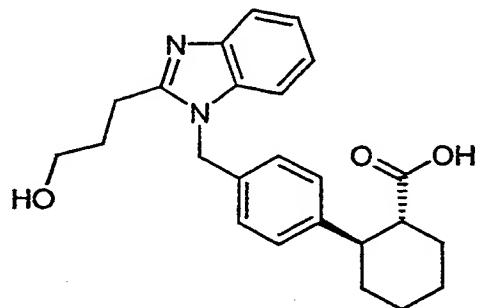
Die Verbindung des Beispiels 17b) lässt sich auch durch direkte Kupplung von 2-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazol an die Verbindung aus Beispiel 2A analog der allgemeinen Vorschrift zur Alkylierung A herstellen.

5

Hierzu wurde 60proz. Natriumhydrid-Suspension in Mineralöl (880 mg, 22 mmol) in DMF (10 mL) vorgelegt, 2-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazol (3.52 g, 20 mmol) gelöst in DMF (50 mL) hinzugegeben und nach 10min. Rühren bei RT für 30 min auf 40°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde die Verbindung aus Beispiel 10 2A (7.07 g, 20 mmol) gelöst in DMF (50 mL) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser und Essigsäureethylester ausgeschüttelt, die wässrige Phase noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinten organischen Phasen einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lsg. gewaschen. Nach der Trocknung über Natriumsulfat wurde das Solvens im Vakuum entfernt und der Rückstand zur Kristallisation mit Diethyl-ether/Petrolether (5:1, 70 mL) verrührt. Die kristalline Verbindung wurde abfiltriert und mit Petrolether nachgewaschen. Die Trocknung im Vakuum lieferte 6.62 g (74% der Theorie) eines farblosen Feststoffs, welcher nach spektroskopischer Charakterisierung mit dem unter Beispiel 17 b) I.) übereinstimmt.

15

c) (1*R*,2*R*)-2-(4-{{[2-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl}-cyclohexan-1-carbonsäure



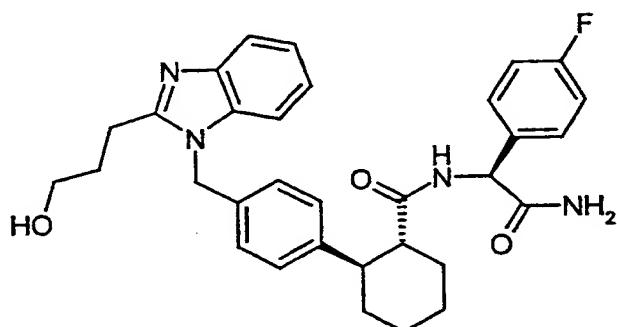
5

Zu einer eisgekühlten Lösung der Verbindung aus Beispiel 17 b) (26.5 g, 59.07 mmol) in Dichlormethan (530 ml) wurde Trifluoressigsäure (212 ml) hinzugegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur nachgeführt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 1 N wässriger NaOH alkalisch gestellt und mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2 N HCl auf pH 3-4 gebracht (weiße Trübung) und mit Methylenechlorid extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wurde der Rückstand (weißer Schaum, 22.1 g; 95.3 %) am Ölpumpenvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt.

15 MS (ESI): 393.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 1.35-1.62 (4 H, m); 1.75-1.90 (3 H, m); 1.95-2.08 (3 H, m); 2.52-2.60 (1 H, m); 2.71-2.79 (1 H, m); 3.25 (2 H, t); 3.65 (2 H, t); 5.67 (2 H, s); 7.15 (2 H, d); 7.24 (2 H, d); 7.46-7.55 (2 H, m); 7.67 (1 H, d); 7.75 (1 H, d).

d) (*S*)-*N*-{[(1*R*,2*R*)-2-{4-[[2-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]-phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-(4-fluorophenyl)glycinamid



- 5 Zu einer Lösung der Verbindung aus Beispiel 17 c) (20.8 g, 53 mmol) in DMF (600 ml) wurden 1-Hydroxybenzotriazol (6.95 g, 51.4 mmol) und *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC x HCl) (11.68 g, 60.95 mmol) gegeben und 10 min bei Raumtemperatur gerührt.
- 10 Anschließend wurden N-Methylmorpholin (29.14 ml, 265 mmol), (*S*)-(4-Fluorophenyl)glycinamid-hydrochlorid (siehe Beispiel 9A c) und v)) (10.85 g, 53 mmol) und eine Spatelspitze Dimethylaminopyridin (DMAP) hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (1.8 l) wurde 2 h bei Raumtemperatur und 1 h unter Eiskühlung nachgerührt. Die Titelverbindung, das (*S*)-*N*-{[(1*R*,2*R*)-2-{4-[[2-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-(4-fluorophenyl)glycinamid, wurde anschließend abfiltriert und mit Wasser, n-Hexan und Diethylether nachgewaschen.

20 Nach Trocknung (3 Tage, 100 mbar, 45 °C) wurden 25.5 g (85.7 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

MS (ESI): 543 (M+H)<sup>+</sup>

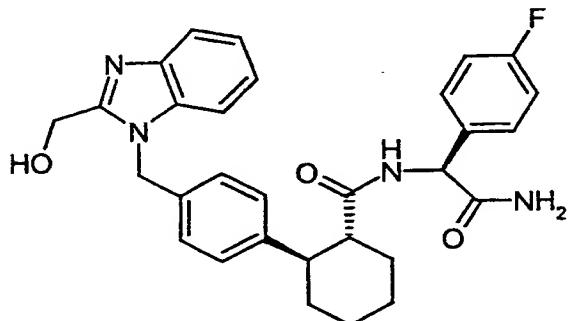
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.15-1.55 (4 H, m); 1.55-2.0 (6 H, m); 2.55-2.92 (4 H, m); 3.48 (2 H, q); 4.59 (1 H, t); 5.15 (1 H, d); 5.41 (2 H, s); 6.85-6.98 (6 H, m); 7.05-7.17 (5 H, m); 7.35-7.42 (1 H, m); 7.53-7.66 (2 H, m); 8.10 (1 H, d).

Anstelle des (*S*)-(4-Fluorphenyl)glycinamid-hydrochlorids aus z.B. Beispiel 9A c) bzw. v) lässt sich zur Synthese des betreffenden Säureamids mit gleichem Erfolg das freie Amin einsetzen.

5

**Beispiel 18**

(*S*)-*N*-{[(1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(Hydroxymethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-(4-fluorphenyl)glycinamid:



10

Ausgehend von den Verbindungen der Beispiele 2A, 6A und 9A c) bzw. v) wurde die Titelverbindung analog zu dem in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren hergestellt. Anstelle der zweistufigen Schutzgruppenabspaltung wurden bei der zu Beispiel 15 17 a) analogen Zwischenverbindung der *tert*-Butyldimethylsilylether und der *tert*-Butylester durch die Einwirkung von konzentrierter Salzsäure in einem Schritt abgespalten.

$R_f$  (Dichlormethan/Methanol = 10:1): 0,38

20

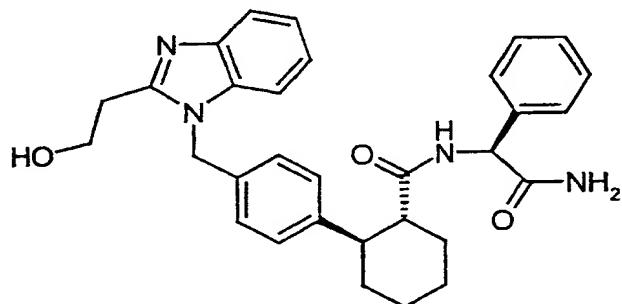
MS (ESI): 515 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.20-1.50 (4 H, m); 1.61-1.78 (3 H, m); 1.78-1.86 (1 H, br. d); 2.65 (1 H, br. t); 2.80 (1 H, br. t); 4.71 (2 H, br. d); 5.15 (1 H, d); 5.48 (1 H, d; AB-System); 5.53 (1 H, d); 5.72 (1 H, t); 6.87-6.94 (4 H, m); 7.03-7.09 (2 H, m); 7.09-7.19 (5 H, m); 7.37 (1 H, m); 7.58-7.65 (2 H, m); 8.09 (1 H, d).

**Beispiel 19**

(*S*)-N-{|(1*R*,2*R*)-2-{|4-{|[2-(2-Hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-phenylglycinamid

5



Die Titelverbindung wurde ausgehend von 2-(2-Hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazol, welches nach Standardverfahren hergestellt wurde, analog zu dem für Beispiel 17 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von (*S*)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid anstelle von Beispiel 9A c) bzw. v) hergestellt.

10

$R_f$  (Dichlormethan/Methanol = 10:1): 0,27

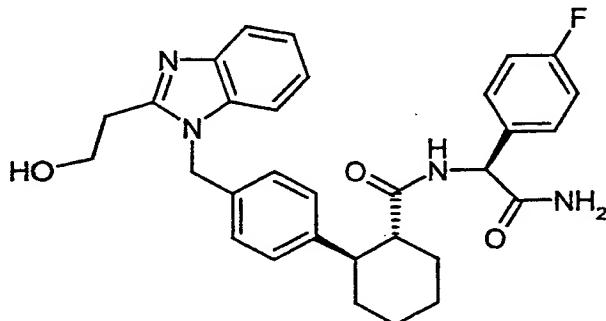
15

MS (ESI): 511 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.15-1.52 (4 H, m); 1.59-1.91 (4 H, m); 2.67 (1 H, br. t); 2.83 (1 H, br. t); 2.98 (2 H, t); 3.86 (2 H; br. q); 4.89 (1 H, br. t); 5.17 (1 H, d); 5.44 (2 H, br. s); 6.83-7.22 (12 H, m); 7.38-7.48 (1 H, m); 7.54-7.67 (2 H, m); 8.10 (1 H, d).

**Beispiel 20**

(*S*)-N-{|(1*R*,2*R*)-2-{4-{|[2-(2-Hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl|}-phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-(4-fluorophenyl)glycinamid:



5

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 19 unter Verwendung des (*S*)-(4-Fluorophenyl)glycinamid-hydrochlorids aus Beispiel 9A c) bzw. v) hergestellt.

R<sub>f</sub> (Dichlormethan/Methanol = 10:1): 0,26

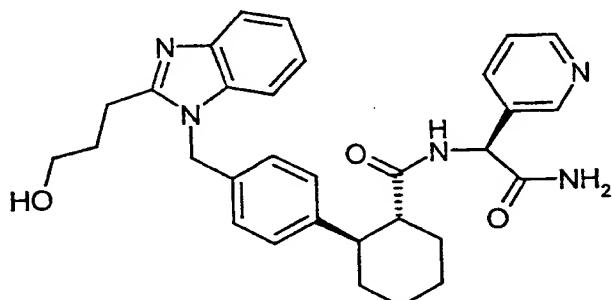
10

MS (ESI): 529 (M+H)<sup>+</sup>

15      <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.19-1.51 (4 H, m); 1.61-1.78 (3 H, m); 1.78-1.87 (1 H, br. d);  
2.65 (1 H, br. t); 2.80 (1 H, br. t); 2.97 (2 H, t); 3.85 (2 H, q); 4.85 (1 H, t); 5.15 (1 H,  
d); 5.44 (2 H, br. s); 6.85-6.99 (6 H, m); 7.08-7.19 (5 H, m); 7.40 (1 H, pseudo-d);  
7.57 (1 H, pseudo-d); 7.61 (1 H, br. s); 8.10 (1 H, d).

**Beispiel 21**

(*S*)-N-{{(1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(3-Hydroxypropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-(3-pyridyl)glycinamid:



5

Zu einer Lösung von der Substanz aus Beispiel 17 c) (118 mg, 0.3 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (40.5 mg, 0.3 mmol), EDC-Hydrochlorid (69 mg, 0.36 mmol) und 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin (DMAP, 1 mg) in DMF (3 mL) wurde N-Methylmorpholin (0.13 mL, 1.2 mmol) hinzugegeben und das resultierende Gemisch in ein Reaktionsgefäß mit (*S*)-(3-Pyridyl)glycinamid-Hydrochlorid (101 mg, 0.45 mg) - welches analog der Substanz aus Beispiel 9A c) bzw. v) herstellbar ist - überführt. Nach dreitägiger Umsetzung bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch direkt mittels einer präparativen Hochdruckchromatographie an reversed-phase-Kieselgel (Grom-Sil 120 ODS-4 HE 5 µm) mit Wasser/Acetonitril (Gradient: 10:90 bis 90:10) gereinigt. Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum vom Acetonitril befreit, im Trockeneisbad eingefroren und über Nacht gefriergetrocknet. Es wurden 143 mg (91 % der Theorie) farbloses Lyophilisat erhalten.

*R*<sub>f</sub> (Dichlormethan/Methanol = 10:1): 0,11

20

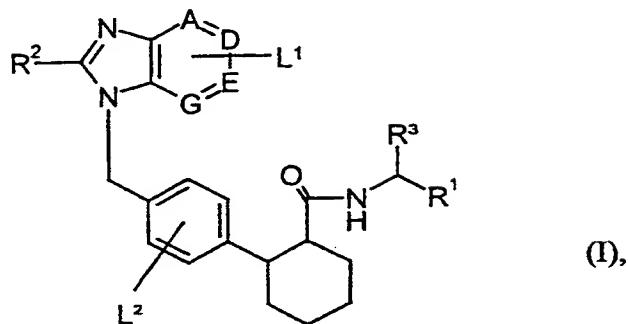
MS (ESI): 526 (M+H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.15-1.55 (4 H, m); 1.57-1.91 (4 H, m); 1.97 (2 H, quint.); 2.65 (1 H, br. t); 2.81 (1 H, br. t); 3.27 (2 H, t); 3.52 (2 H, t); 5.29 (1 H, d); 5.69 (2 H, s); 7.07-7.20 (4 H, m); 7.20-7.29 (1 H, m); 7.32 (1 H, br. s); 7.38-7.45 (1 H, m); 7.46-7.60 (2 H, m); 7.72-7.87 (3 H, m); 8.09 (1 H, br. s); 8.36 (1 H, d); 8.44 (1 H, m).

25

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und für CH-Gruppen oder Stickstoffatome stehen,

10

L<sup>1</sup> und L<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl stehen,

15

R<sup>1</sup> für die CH<sub>2</sub>-OH-Gruppe steht, oder  
für einen Rest der Formel CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht,

worin

20

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

R<sup>2</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht,  
für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder  
Schwefelatom oder durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist,  
für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 4-  
5 bis 8-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein  
weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder  
für einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen  
Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-,  
Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

10 wobei (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch  
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein  
Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 4- bis 8-gliedrige,  
gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff-  
oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das  
15 durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 4- bis  
8-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup>  
und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwei-  
felatom enthält, durch eine bis drei Hydroxyl-Gruppen und/oder durch  
20 einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sind,

worin

25 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkyl, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl  
bedeuten,

30 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

5

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 4- bis 8-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel NR<sup>10</sup> enthalten kann,

10

worin

$R^{10}$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

und

15

$R^3$  für einen Phenyl-, Naphthyl-, Pyrimidinyl-, Pyridyl-, Furyl- oder Thienytring steht, wobei die Ringe gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl substituiert sind,

20

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze, Hydrate und gegebenenfalls deren Prodrugs.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

25

wobei

A, D, E und G jeweils für die CH-Gruppe stehen,

30

oder einer der Reste A, D, E und G ein Stickstoffatom bedeutet und die anderen jeweils für die CH-Gruppe stehen,

L<sup>1</sup> und L<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

- 5 R<sup>1</sup> für die -CH<sub>2</sub>-OH-Gruppe steht, oder  
für einen Rest der Formel -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht,

worin

- 10 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten,

- 15 R<sup>2</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht,  
für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist,  
für einen über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus steht, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, oder  
für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus steht, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-,  
20 Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

- 25 wobei (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen ist, der über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundene 5- bis 7-gliedrige, gesättigte Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, sowie gegebenenfalls (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch einen Rest NR<sup>6</sup> unterbrochen ist, und gegebenenfalls der 5- bis 7-gliedrige gesättigte Heterocyclus, der einen Rest der Formel NR<sup>7</sup> und gegebenenfalls zusätzlich ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält,

felatom enthält, durch eine Hydroxyl-Gruppe und/oder durch einen Rest der Formel  $-NR^8R^9$  substituiert sind,

worin

5

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl Hydroxy-( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl bedeuten,

10

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl bedeuten,

oder

15

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls zusätzlich ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel  $NR^{10}$  enthalten kann,

20

worin

$R^{10}$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl bedeuten,

und

25

$R^3$  für einen Phenyl-, Pyridyl- oder Thienylring steht, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Resten, ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy, substituiert ist,

30

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze, Hydrate und gegebenenfalls deren Prodrugs.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2,

wobei

5 A, D und E jeweils für die CH-Gruppe stehen,

G für ein Stickstoffatom oder für die CH-Gruppe steht,

L<sup>1</sup> und L<sup>2</sup> für Wasserstoff stehen,

10 R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht,

worin

15 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeuten,

R<sup>2</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, oder  
für einen 4-R<sup>7</sup>-Piperazin-1-ylrest steht

20 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, durch eine Hydroxyl-Gruppe oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert ist,

25 worin

R<sup>7</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

30 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

oder

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morphinrest  
bilden,

5

und

R<sup>3</sup> für einen Phenyl- oder Pyridylrest steht, der gegebenenfalls ein- oder  
mehrfach durch Fluor substituiert sein kann,

10

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze,  
Hydrate und gegebenenfalls deren Prodrugs.

15

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

wobei

20

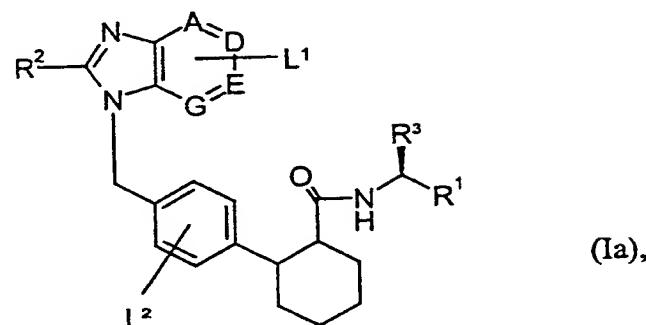
der Rest R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> mit R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie zuvor  
definiert steht

25

und

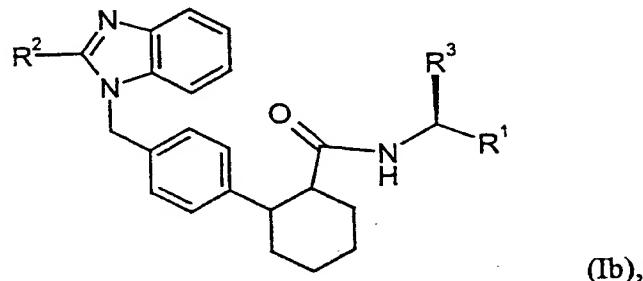
die übrigen Reste die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung  
haben.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, gekennzeichnet durch die folgende Stereochemie gemäß Formel (Ia):



5 wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $L^1$  und  $L^2$  und die Reste A, D, E und G die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung haben.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch die folgende Stereochemie gemäß Formel (Ib)
- 10



in der

15  $R^1$  für eine Gruppe  $-C(O)-NH_2$  steht,

$R^2$  für ( $C_1-C_4$ )-Alkyl steht, das am endständigen C-Atom durch eine Hydroxylgruppe substituiert ist,

$R^3$  für einen Phenylring steht, der gegebenenfalls in der para-Position durch Fluor substituiert ist,

oder

5

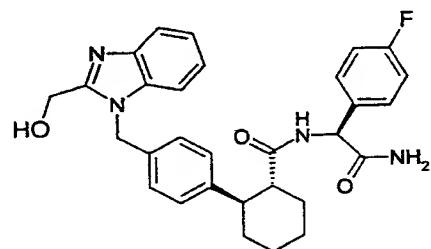
für einen Pyridylrest steht,

und deren Diastereomere sowie deren jeweilige Salze, Hydrate und gegebenenfalls deren Prodrugs.

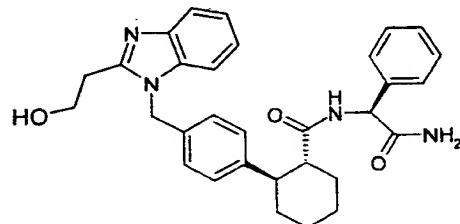
10

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit den folgenden Strukturen:

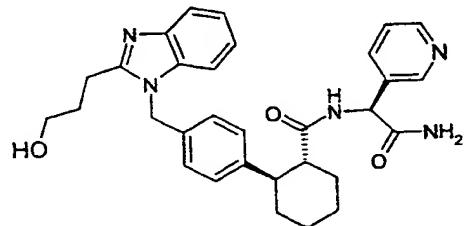
(S)-N-{[(1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(Hydroxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-(4-fluorophenyl)glycinamid:



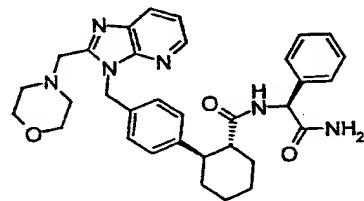
(S)-N-{[(1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(2-Hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}-phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-phenylglycinamid:



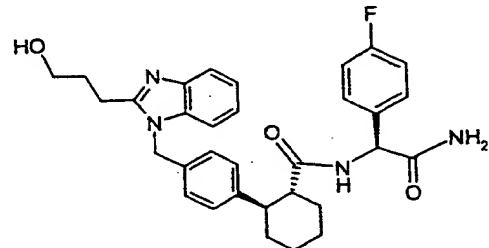
(*S*)-N-{[(1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-(3-pyridyl)glycinamid:



(*S*)-N-{{(1*R*,2*R*)-{4-{{2-[2-(Morpholin-4-yl-methyl)-1*H*-pyrido[2,3-d]imidazol-1-yl]methyl}phenyl}-cyclohex-1-yl}carbonyl}-phenylglycinamid



(*S*)-N-{[(1*R*,2*R*)-2-{4-{{[2-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl}-cyclohex-1-yl]carbonyl}-(4-fluorophenyl)glycinamid:



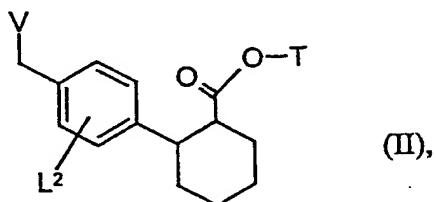
und ihre Salze, Hydrate und gegebenenfalls ihre Prodrugs.

- 90 -

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

5



in welcher

$L^2$  die zuvor angegebene Bedeutung hat,

10

$T$  für ( $C_1-C_4$ )-Alkyl, vorzugsweise für Methyl oder tert.Butyl steht,

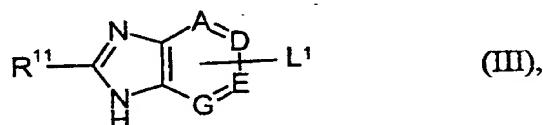
und

15

$V$  für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, vorzugsweise für Brom steht,

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

20



in welcher

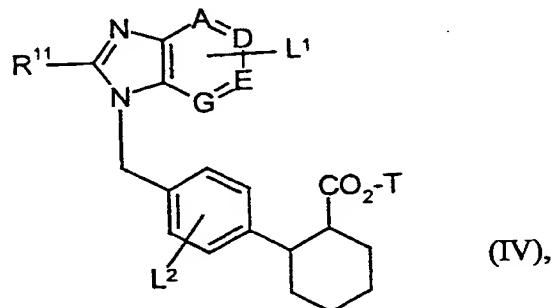
$A$ ,  $D$ ,  $E$ ,  $G$  und  $L^1$  die zuvor angegebene Bedeutung haben

25

und

$R^{11}$  die zuvor aufgeführte Bedeutung von  $R^2$  hat, wobei Amino- und Hydroxyfunktionen gegebenenfalls durch geeignete Amino- bzw. Hydroxyschutzgruppen blockiert sind,

5 in inerten Lösemitteln, in Abhängigkeit der Definition von  $R^{11}$  gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

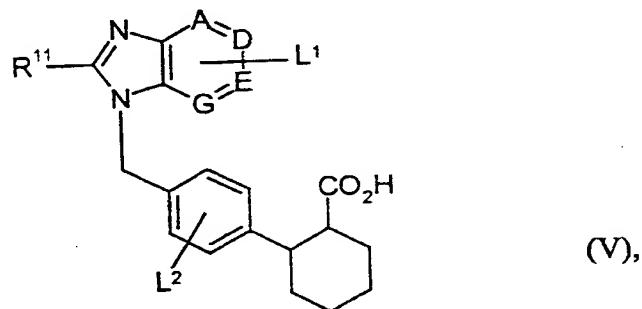


10 in welcher

$R^{11}$ , A, D, E, G,  $L^1$ ,  $L^2$ , und T die zuvor angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15 in einem nächsten Schritt mit Säuren oder Basen in die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (V)



20 in welcher

R<sup>11</sup>, A, D, E, G, L<sup>1</sup> und L<sup>2</sup> die zuvor angegebene Bedeutung haben,

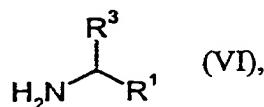
überführt,

5

diese gegebenenfalls aktiviert, insbesondere durch Überführung in ein entsprechendes Carbonsäurederivat wie Carbonsäurehalogenid, Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäureester,

10

und abschließend nach bekannten Methoden mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) oder deren Salzen



in welcher

15

R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> die zuvor angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln umgesetzt,

20

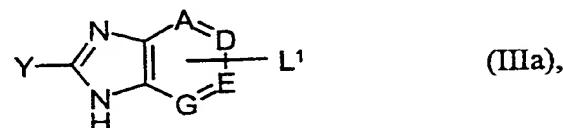
und gegebenenfalls im Fall, dass R<sup>11</sup> eine der oben aufgeführten Schutzgruppen trägt, diese entweder bei der Hydrolyse zu den Säuren (IV) -> (V) oder nach Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) nach üblichen Methoden abspaltet,

25

oder

[B] im Fall, dass R<sup>2</sup> für einen direkt über ein Stickstoffatom an den Imidazolring gebundenen, gesättigten Heterocyclus steht,

zunächst die oben aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II)  
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)



5 in welcher

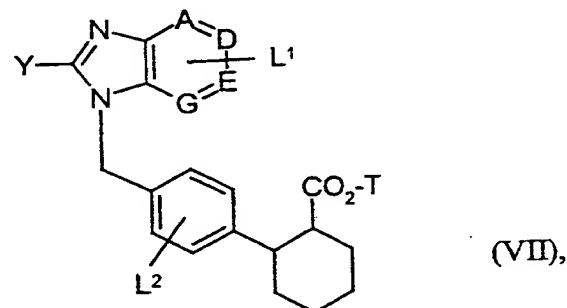
A, D, E, G und L<sup>1</sup> die zuvor angegebene Bedeutung haben

und

10 Y für Halogen oder Mesylat, vorzugsweise für Chlor, Brom oder Mesylat steht,

in inerten Lösemitteln in die entsprechenden Verbindungen der Formel (VII)

15



in welcher

Y, A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> und T die oben angegebene Bedeutung haben,

20

überführt,

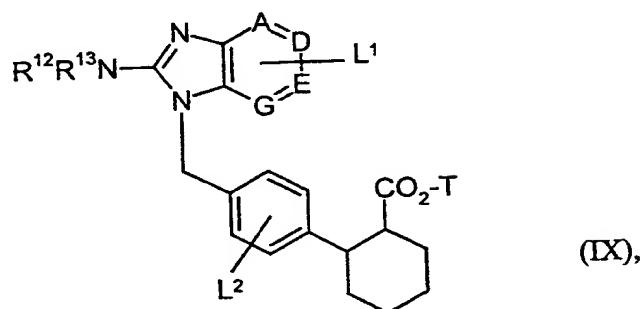
in einem nächsten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

5  $\text{R}^{12}$  und  $\text{R}^{13}$  zusammen mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus gemäß der  
Definition von  $\text{R}^2$  bilden,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



10

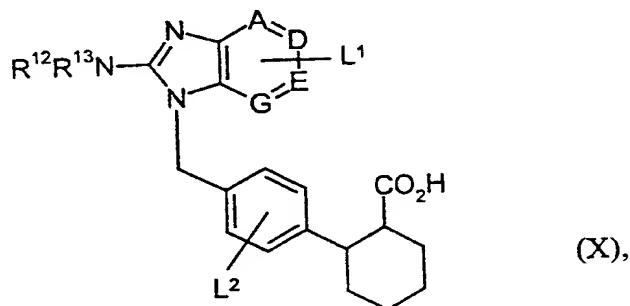
in welcher

A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und T die zuvor angegebene Bedeutung haben,

15

umsetzt,

in den nächsten Schritten, wie unter [A] beschrieben durch Hydrolyse in die  
entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (X)



20

in welcher

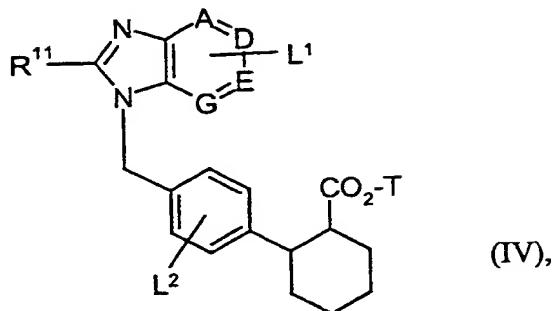
A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> die zuvor angegebene Bedeutung haben,

5 überführt,

und abschließend nach bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umsetzt

10 wobei die nach der Verfahrensvariante [A] oder [B] erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gegebenenfalls anschließend durch Umsetzung z.B. mit einer Säure in die entsprechenden Salze überführt werden können.

## 9. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



worin

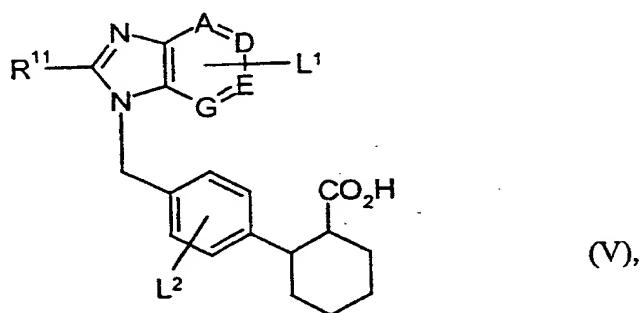
5

A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> und T die zuvor angegebene Bedeutung haben,

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze.

10

## 10. Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



15

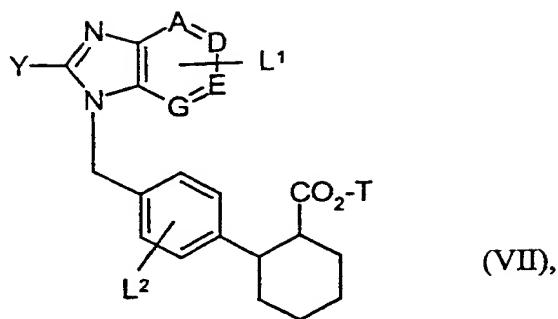
worin

A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> und R<sup>11</sup> die zuvor angegebene Bedeutung haben,

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze.

20

## 11. Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



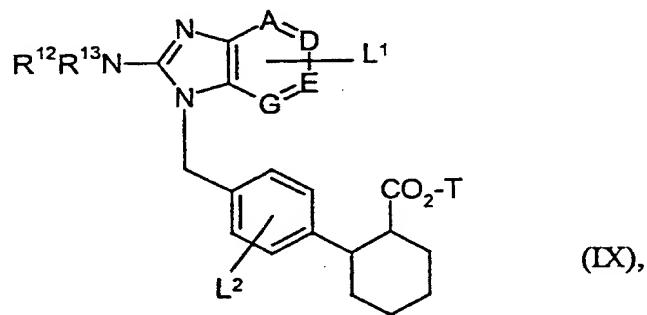
worin

A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, Y und T die zuvor angegebene Bedeutung haben,

5

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



10

worin

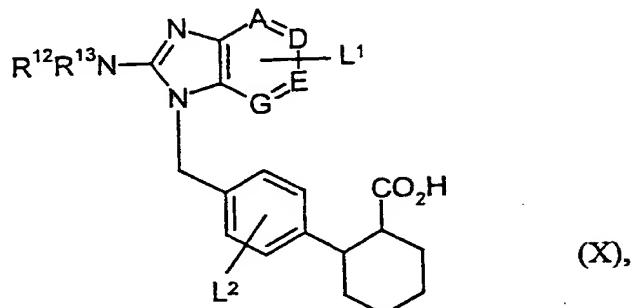
A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und T die zuvor angegebene Bedeutung haben,

15

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze.

- 98 -

## 13. Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

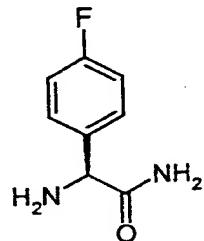


worin

5           A, D, E, G, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> die zuvor angegebene Bedeutung haben,

und deren Enantiomere und Diastereomere sowie deren jeweilige Salze.

## 14. (S)-(4-Fluorphenyl)glycinamid



10

und dessen Salze.

## 15. (S)-(3-Pyridyl)glycinamid



15

und dessen Salze.

16. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zusammen mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen ungiftigen Träger oder Exzipienten.
- 5 17. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung als Arzneimittel in der Behandlung von Menschen und Tieren.
18. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren.
- 10 19. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren.
- 15 20. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von ischämischen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.